



Središnja medicinska knjižnica

Kutleša, Marko (2013) *Procjena učinka terapijske hipotermije na ishod bolesnika s upalnim bolestima središnjega živčanoga sustava [Efficacy of therapeutic hypothermia in patients with inflammatory diseases of the central nervous system]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1901>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marko Kutleša

**Procjena učinka terapijske hipotermije
na ishod bolesnika s upalnim bolestima
središnjega živčanoga sustava**

DISERTACIJA



Zagreb, 2013

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marko Kutleša

**Procjena učinka terapijske hipotermije
na ishod bolesnika s upalnim bolestima
središnjega živčanoga sustava**

DISERTACIJA

Zagreb, 2013

Disertacija je izrađena u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju
Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Bruno Baršić, dr.med., redoviti profesor Medicinskog
fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, spec. infektolog

Za Veru, Miu, Niku i Lukasa, jer sve ono što u životu radim ima smisla samo
zbog njih.

Zahvaljujem se i svom mentoru prof.dr.sci. Bruni Baršiću na pomoći pri izradi
ovog rada, bez njega ne bih uspio.

Zahvaljujem se na pomoći i kompletnom osoblju Zavoda za intenzivnu
medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“, a
posebno dr. Draganu Lepuru te svim liječnicima, medicinskim sestrama i tehničarima
koji su sudjelovali u provođenju terapijske hipotermije.

POPIS OZNAKA I KRATICA

CNS - središnji živčani sustav (*engl. Central Nervous System*)

CABM – domicilni bakterijski meningitis (*engl. Community acquired bacterial meningitis*)

HEB - hematoencefalna barijera (*engl. Blood-Brain Barrier*)

ICH - intrakranijska hipertenzija (*engl. Intracranial Hypertension*)

CSF - cerebrospinalni likvor (*engl. Cerebrospinal Fluid*)

CBF - moždani protok krvi (*engl. Cerebral Blood Flow*)

CBV - moždani volumen krvi (*engl. Cerebral Blood Volume*)

ICP - intrakranijski tlak (*engl. Intracranial Pressure*)

ONSD-promjer optičkog živca (*engl. Optic Nerve Sheath Diameter*)

MBFV - srednja brzina strujanja krvi (*engl. Mean Blood Flow Velocity*)

PI - indeks pulzatilnosti (*engl. Pulsatility Index*)

TH - terapijska hipotermija

TBI - traumatska ozljeda mozga (*engl. Traumatic brain injury*)

BVJ - bulbus vene jugularis (*engl. Bulb of Jugular Vein*)

CMRO₂ - metabolička potreba mozga za kisikom (*engl. Cerebral Metabolic Rate of Oxygen*)

AjVDO₂ - arterio-jugularnovenska razlika u količini kisika (*eng. Arteriojugular-Venous Oxygen Difference*)

AVDO₂ - arterio-venska razlika u količini kisika (*eng. Arterio-Venous Oxygen Difference*)

CaO₂ - sadržaj kisika u arterijskoj krvi (*engl. amount of oxygen in arterial blood*)

CjO₂ - sadržaj kisika u jugularnoj veni (*engl. amount of oxygen in jugular vein blood*)

AVDL - arterio-venska razlika u koncentraciji laktata (*engl. Arterio-Venous Lactate Difference*)

LOI - laktat-kisik indeks (*engl. Lactate-Oxygen Index*)

CPP - moždani perfuzijski tlak (*engl. Cerebral Perfusion Pressure*)

MAP - srednji arterijski tlak (*engl. Mean Arterial Pressure*)

PaCO₂ - parcijalni tlak CO₂ u arterijskoj krvi (*engl. Partial pressure of carbon dioxide in the blood*)

SjO₂ - saturacija kisikom krvi iz bulbusa vene jugularis (engl. Jugular venous oxygen saturation)

PbrO₂ - parcijalni tlak kisika u mozgu (engl. Brain tissue partial oxygen pressure)

TCD - transkranijski Doppler (engl. Transcranial Doppler)

MCA - srednja moždana arterija (engl. Middle Cerebral Artery)

TCDFI - transkranijski kolorom kodirani Doppler (engl. Transcranial color Doppler flow imaging)

MRI - magnetna rezonanca (engl. Magnetic Resonance Imaging)

GCS - Glasgow koma skala (engl. Glasgow Coma Scale)

GOS - Glasgowska skala ishoda (engl. Glasgow Outcome Scale)

CO₂R - CO₂ reaktivnost (engl. CO₂ reactivity)

BHI - apnoički indeks (engl. Breath-Holding Index)

BHI_m - srednji apnoički indeks (engl. Mean Breath-Holding Index)

CVVHF – kontinuirana veno-venska hemofiltracija

APACHE II skor – (engl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score)

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

SADRŽAJ

	stranica
1. UVOD I SVRHA DISERTACIJE	1
1.1. Problem upalnih bolesti središnjega živčanoga sustava	1
1.2. Autoregulacija moždanog protoka krvi	3
1.3. Intrakranijska hipertenzija	4
1.4. Praćenje bolesnika tijekom upalnih bolesti središnjega živčanoga sustava	7
1.5. Koncentracija citokina u cerebrospinalnom likvoru	10
1.6. Terapijska hipotermija - dosadašnje spoznaje	11
2. HIPOTEZA	17
3. CILJEVI DISERTACIJE	17
4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA	18
4.1. Ispitanici	18
4.2. Ishodi	21
4.3. Metode	21
4.4. Statistička analiza	24
5. REZULTATI	25
5.1. Usporedba kliničkih i demografskih karakteristika ispitanika sa univarijatnom analizom ishoda	25
5.2. Logistička regresija	41
5.3. Analiza preživljenja	47
5.4. Utjecaj terapijske hipotermije na incidenciju bolničkih infekcija	50
5.5. Laktat-oksigenacijski indeks	51
5.6. Apnoični indeks i CO ₂ reaktivnost	54
5.7. Širina ovojnice optičkog živca	58
6. RASPRAVA	59
7. ZAKLJUČAK	76
8. SAŽETAK	78
9. SUMMARY	80
10. LITERATURA	82
11. ŽIVOTOPIS	90

1. UVOD I SVRHA DISERTACIJE

1.1. PROBLEM UPALNIH BOLESTI SREDIŠNJEGA ŽIVČANOGA SUSTAVA

Upalne bolesti središnjega živčanoga sustava (CNS-a) su stanja koja neposredno životno ugrožavaju bolesnike, a nakon preživljenja često ostavljaju trajne neurološke posljedice. Usprkos napretka u njihovu liječenju uspostavom modernih jedinica intenzivnog liječenja smrtnost im je i dalje visoka. Letalitet encefalitisa je 17%, a bakterijskih meningitisa (CABM) 21% (1-3). Ukoliko je pneumokok uzročnik bakterijskog meningitisa, što je u otprilike slučaj u 70% odraslih bolesnika, smrtnost je čak 30% (1). Nepovoljan ishod izražen glasgowskom skalom ishoda 1-3 (GOS) prisutan je u ukupno 24% bolesnika sa CABM, a u 36% bolesnika kada je uzročnik pneumokok (3). Glasgovska skala ishoda klasificira ishode u 5 kategorija: GOS 1 = smrt; GOS 2= vigilna koma; GOS 3 = svjestan uz težak neurološki deficit; GOS 4 = umjerena onesposobljenost (samostalan, profesionalno sposoban uz pomoć); GOS 5 = neznatna onesposobljenost (samostalan, profesionalno osposobljen, bez deficita ili blagi deficit).

Kada je moguće, etiološko liječenje je naravno od prvobitne važnosti, no simptomatska terapija i suportivne mjere su ključne za povoljan ishod bolesti pogotovo u njenim prvim danima kada je bolest na vrhuncu. Ponekad, kad nemamo mogućnost etiološkog liječenja upravo te mjere omogućuju preživljavanje bolesnika tijekom kritičnog perioda. Neovisno o etiološkom uzročniku, bolesnike sa teškim infekcijama središnjeg živčanog sustava neposredno životno ugrožavaju patološki procesi povezani sa samim upalnim procesom. Upala dovodi do oštećenja hematoencefalne barijere (HEB), edema mozga, intrakranijske hipertenzije (ICH),

poremećaja likvorske hidrodinamike, povisuje konvulzivnu aktivnost, remeti moždanu cirkulaciju, dovodi do gubitka cerebrovaskularne autoregulacije te direktno oštećuje moždano tkivo medijatorima upale.

Načela suportivne i simptomatske terapije upalnih bolesti CNS-a nisu mijenjane zadnjih desetljeća, osim što je deksametazon uvršten u smjernice liječenja pneumokoknog meningitisa (4). Međutim, primjena deksametazona je i dalje kontraverzna. Ostale terapijske mogućnosti se baziraju na sniženju intrakranijskog tlaka (ICP), redukciji edema mozga uz održavanje adekvatnog moždanog protoka krvi (CBF) te suzbijanja i prevencije konvulzivnih izbijanja.

Kako bi se smanjio edem mozga i ICP uglavnom se koriste hiperosmolarne otopine, diuretici, hiperventilacija i barbituratna koma. Dokazano je da su sve te mjere nefikasne, pa čak i štetne u bolesnika sa reduciranom CO₂ reaktivnosti (5,6). Posljedično tome može se reći da kod bolesnika sa upalnom bolesti CNS-a i reduciranom CO₂ reaktivnosti ne možemo simptomatskom terapijom utjecati na edem mozga i povišen ICP. Upravo zbog toga je i smrtnost bolesnika sa upalnom bolesti CNS-a i teškim poremećajem svijesti i dalje vrlo visoka. Primjerice, kod mehanički ventiliranih bolesnika s bakterijskim meningitisom liječenih u našem Zavodu od 1994-2008 godine, a koji su imali vrijednost manju ili jednaku 10 na Glasgowskoj koma skali (GCS) smrtnost je bila 49%(44/90).

Zaključno se može reći da je problem upalnih bolesti CNS-a i dalje značajan, jer usprkos napretka medicine ti bolesnici i dalje imaju visok letalitet i često teške posljedice nakon preboljele bolesti.

1.2. AUTOREGULACIJA MOŽDANOG PROTOKA KRV

Autoregulacija CBF je termin koji označava održavanje stalnog i adekvatnog moždanog protoka neovisno o oscilacijama moždanog perfuzijskog tlaka (CPP) i srednjeg arterijskog tlaka (MAP). Mehanizam koji održava konstantni CBF je promjena promjera prekapilarnih arteriola te posljedična promjena moždane vaskularne rezistencije. Autoregulacija CBF se bazira na dva mehanizma: mehanoregulaciji koja je ovisna o tlaku i kemoregulaciji koja je ovisna o parcijalnom tlaku CO_2 .

Do sloma autoregulacije CBF dolazi pri traumatskim, upalnim i ishemičnim lezijama mozga te pri padu CPP ispod 40 mmHg. Zbog toga je CPP nužno održavati iznad 70 mmHg. Kemoregulatorni mehanizam nije ovisan o MAP. Kod bolesnika s bakterijskim meningitisom oslabljena je autoregulacija CBF rano na početku bolesti. Kako dolazi do oporavka tako i moždana vaskulatura ponovno uspijeva održavati konstantan protok krvi bez obzira na varijacije u MAP (7).

U zdravih osoba CBF određen je metaboličkom potrebom mozga za kisikom (CMRO_2) i izračunava pomoću slijedeće formule:

$$\text{CMRO}_2 = \text{A-JVDO}_2 \text{ (arterio-jugularnovenska razlika u količini kisika)} \times \text{CBF}$$

Klinički se gubitak kemoregulatorne autoregulacije CBF detektira transkranijskim dopplerom (TCD) i iskazuje se reduciranom CO_2 reaktivnosti. U normalnim uvjetima hiperkapnija inducira vazodilataciju te povišuje CBF što povišuje srednje brzine strujanja krvi (MBFV) u moždanim arterijama koja se mjeri pomoću TCD-a insonacijom arterije cerebri medije (MCA). Učinak hipokapnije je upravo suprotan. Tako promjena PaCO_2 za svaki mmHg rezultira promjenom MBFV za 2.9%

(8,9). Rezultat reducirane CO₂ reaktivnosti se iskazuje pomoću apnoičkog indeksa (BHI) koji predstavlja postotak porasta MBFV pri hiperkapniji i normalne vrijednosti su mu od 1,03 do 1,65 (10). Nedavnim istraživanjem na vlastitim bolesnicima pokazalo se da je pri CNS infekcijama kritična vrijednost BHI koja anticipira loš ishod (GOS 1-3) 0.835. Utvrđeno je da bolesnici s tako reduciranom CO₂ reaktivnosti imaju šest puta češći nepovoljan ishod bolesti i da pad BHI od 0.1 povisuje rizik takvog ishoda za 17% (11). To ne iznenađuje jer je i u bolesnika s traumatskom ozljedom mozga TBI utvrđeno da gubitak CO₂ reaktivnosti korelira s težinom moždanog oštećenja i ishodom (6,12,13,14).

Na osnovu rezultata prethodnih istraživanja jasno je da su u skupini bolesnika s traumom i upalnim bolestima mozga upravo bolesnici sa slomom autoregulacije CBF odnosno sa reduciranom cerebrovaskularnom reaktivnosti oni sa najlošijim ishodom (5,6,11).

1.3. INTRAKRANIJSKA HIPERTENZIJA

ICP je određen volumenom moždanog parenhima, krvi i cerebrospinalnog likvora (CSF) unutar koštane strukture lubanje. Abnormalni porast volumena bilo koje od tri komponente dovodi do ICH. Dijagnoza ICH se postavlja kad je ICP veći od 20 mmHg. Uz adekvatnu kliničku prezentaciju to je moguće utvrditi direktnim mjerenjem. Kada invazivno direktno mjerenje ICP nije moguće služimo se indirektnim pokazateljima kao što su promjer ovojnice optičkog živca (ONSD) mjereno ultrazvukom te transkranijalnim doplerom (TCD) pri čemu se gleda indeks pulzatilnosti (PI) i MBFV u moždanim arterijama koje su dostupne spomenutom pretragom. Dokazano je da je ICP povišen kada je ONSD veći od 5.8 mm ili kada je PI veći od

1.2. PI relativna je mjera dijastoličke brzine strujanja krvi koja ovisi o perifernoj cerebralnoj rezistenciji, a nju određuje promjer arteriola i ICP. Između PI i ICP postoji pozitivna eksponencijalna korelacija te se za porast ICP od 1 mmHg PI mijenja za 2,4% (15). ONSD iznad 5.8 mm je pouzdan pokazatelj ICP većeg od 20 mmHg, a mjeri se na dubini od 3 mm iza očne pozadine (16). Kod upale je zbog hiperemije povećan ukupni volumen krvi u mozgu zbog čega su povišene i MBFV. Međutim, u slučaju daljnjeg povišavanja ICP zbog otpora dolazi do snižavanja MBFV što je ominožan znak.

Volumen CSF se može povećati opstrukcijom unutar likvorskog sustava ili opstrukcijom u otjecanju venske krvi. Volumen krvi u mozgu ovisi o protoku krvi kroz mozak koji može biti povećan kod hiperemije izazvane upalom, hiperkapnije ili hipoksije. CBF je određen tlakom u karotidnoj arteriji (CAP), jugularnim venskim tlakom (JVP) i cerebrovaskularnom rezistencijom (CVR) prema formuli: $CBF = (CAP - JVP)/CVR$. Klinički surogat moždanog protoka krvi je CPP koji se izračunava formulom: $CPP = MAP - ICP$.

U upalnim bolestima CNS-a mogu biti prisutne sve vrste edema mozga: vazogeni, citotoksični i intersticijski. ICH kod upalnih bolesti CNS-a je prvenstveno posljedica edema mozga, ali i drugih patogenetskih mehanizama koji se pri upali unutar CNS-a dešavaju kao što su hiperemija i disrupcija HEB. Također opstruktivni hidrocefalus može biti komplikacija upalnih zbivanja unutar CNS-a.

Najpogubnije posljedice ICH su hernijacija mozgovine i snižavanje CBF koje dovodi do hipoksije te ishemijskog oštećenja neurona. Liječenje ICH ima za cilj sprečavanje spomenutih posljedica. Mogućnosti koje nam danas stoje na raspolaganju za liječenje ICH pri upalnim bolestima CNS-a su odavno poznate i zapravo prenesene iz iskustva sa pacijentima koji su pretrpjeli TBI ili neku od

cerebrovaskularnih bolesti. Podizanje uzglavlja na 30 stupnjeva, hiperosmolarne otopine manitola uz furosemid, hiperventilacija, infuzija tiopentala, odnosno barbituratima inducirana koma te u određenim i refraktornim slučajevima likvorska drenaža ili dekopresivna kraniotomija (17,18,19). Obzirom da je jedan od ciljeva smanjenja ICP i poboljšanje CBF te time moždane perfuzije može se i farmakološki povisiti CPP povisujući MAP (20,21). Također se primjenjuje i tzv. "Lundov koncept" koji za cilj ima smanjenje stresa i moždanog metabolizma, smanjenje kapilarnog hidrostatskog tlaka, smanjenje moždanog volumena krvi te održavanje koloidno-osmotskog tlaka (22). To se postiže primjenom infuzije tiopentala i dihidroergotamina kao selektivnog konstriktora vena. Smanjenje propusnosti HEB postiže se primjenom deksametazona što također smanjuje ICP, ali i smanjuje penetraciju antimikrobnih lijekova kroz HEB.

Kod bolesnika sa najtežim oblicima upalnih bolesti CNS-a dolazi do gubitka kemoregulacije CBF što se manifestira reduciranom CO_2 reaktivnosti, odnosno sniženim BHI koji se određuje uz pomoć TCD-a. Ukoliko je $\text{BHI} < 0.835$, odnosno porast MBFV pri hiperkapniji nizak, smatra se da je došlo do značajnog gubitka autoregulacije CBF (11). Kod takvih bolesnika primjena hiperventilacije za snižavanje ICP nema učinka. Također, pri tako teškoj upali disrupcija HEB dovodi do prolaska manitola kroz istu što može dodatno pogoršati edem mozga i povećati ICH. Primjena tiopentala također se pokazala neučinkovitom u bolesnika TBI sa gubitkom autoregulacije CBF (23,24).

Navedene činjenice nam govore da smo kod bolesnika na najtežim oblicima upalnih bolesti CNS-a i gubitkom autoregulacije CBF zapravo bez efikasnih terapijskih mjera za snižavanje ICH. Posljedica takvog stanja je i loš ishod takvih bolesnika definiranog sa GOS 1-3 u oko 60% bolesnika dok je on prisutan u svega

otprilike 10% bolesnika sa održanom autoregulacijom CBF (11). Iz navedenog se nameće neophodna potreba za novim modalitetima liječenja ICH kod bolesnika sa upalnim bolestima CNS-a uslijed koje je došlo do gubitka autoregulacije CBF.

Terapijska hipotermija (TH) je jedna od metoda koja bi mogla imati uspjeha u takvoj situaciji. TH u ovoj indikaciji još nije primjenjena tako da se moguća učinkovitost te metode mora potvrditi kliničkim ispitivanjima što je jedan od ciljeva i ovog istraživanja. U animalnim modelima sa bakterijskim meningitisom TH je pokazala učinkovito smanjenje ICH i upalne reakcije (23). Iskustva sa TH u bolesnika s TBI su pokazala da ona značajno smanjuje smrtnost (24) tako da bi sukladno tome moguće bila efikasna i u terapiji upalnih bolesti CNS-a.

1.4. PRAĆENJE BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA SREDIŠNJEGA ŽIVČANOGA SUSTAVA TIJEKOM TERAPIJSKE HIPOTERMIJE

Kako bi mogli ispravno postaviti indikaciju za određenu vrstu liječenja te pratiti učinak terapije potrebni su nam adekvatni alati za objektivno praćenje tijeka bolesti kod bolesnika s upalnim bolestima CNS-a. Prema našem postupniku u bolesnika smo koristili slijedeće metode za praćenje težine oštećenja CNS-a i uspješnosti liječenja: TCD, jugularnu oksimetriju i ONSD.

Transkranijски Doppler (TCD)

Glavni parametri koje smo TCD-om pratili su MBFV, PI i BHI. Osnovni preduvjet za prikaz arterija jest tzv. akustični “prozor” koji ne postoji u svih bolesnika. Nadalje, točna interpretacija ovisi i o poznavanju crvene krvne slike, PaCO₂, PaO₂ i krvnog tlaka.

Apsolutna vrijednost MBFV koju smo pratili u srednjoj cerebralnoj arteriji (MCA) treba biti oprezno interpretirana. Primjena MBFV kao markera ICH je korisna, ali nisko osjetljiva jer njihov pad upućuje na ili na vrlo visok ICP ili na sniženi MAP. Najčešći nalaz u upalnim bolestima CNS-a je porast MBFV uslijed hiperemije.

PI koji je definiran formulom $PI = S - D/M$, gdje S srednja brzina strujanja krvi u sistoli, D srednja brzina strujanja krvi u diastoli, a M srednja brzina strujanja krvi. Normalne vrijednosti su manje od 1.2. Povišenje PI je dobar marker ICH, ali ipak treba biti oprezan pri interpretaciji nalaza jer može biti lažno visok u bolesnika s mikroangiopatijom (25)

Nama najvažnija vrijednost TCD-a je bila izračunavanje BHI. Odmah nakon prijema bolesnika, ukoliko je bio prisutan "akustični" prozor mogli smo pomoću te metode procijeniti održanost autoregulacije CBF u svakog bolesnika. Prema našim prethodno dobivenim rezultatima vrijednost BHI od ≤ 0.835 kao indikator gubitka cerebrovaskularne autoregulacije je najbolji prediktor i nepovoljnog ishoda u bolesnika s upalnim bolestima CNS-a (11). Svakodnevnim mjerenjem BHI smo mogli pratiti i tijek bolesti te učinkovitost TH na oporavak autoregulacije CBF.

Može se zaključiti da je TCD vrijedan i praktičan alat za praćenje bolesnika sa upalnim bolestima CNS-a te da njime možemo indirektno pratiti ICP i izračunati BHI. Znakovi ICH su snižene MBFV u MCA (normala 62 ± 12 cm/s) i povišen PI (veći od 1.2).

Promjer ovojnice optičkog živca (ONSD)

Ova metoda je u upotrebi od 1996 godine (26,27). Ovojnica optičkog živca je izdanak tvrde moždane ovojnice i sadrži cerebrospinalni likvor (CSF). Bilo koji patološki proces koji dovodi do porasta ICP dovesti će do nakupljanja CSF i time do povećanja razmaka između ovojnice optičkog živca. Obzirom na navedene činjenice

ONSD se očekivano pokazao kao pouzdan indirektni pokazatelj povišenog ICP u više kliničkih ispitivanja sa raznim etiološkim uzrocima ICH (28). Stoga smo i mi tu metodu koristili u procjeni početne vrijednosti ICP te u svakodnevnom praćenju iste nakon primjene terapijskih postupaka. Normalna vrijednost ONSD je ispod 5.8 mm, a kada je ona manja pouzdano se može pretpostaviti i da je ICP manji od 20 mmHg (16). Objektivnost metode je utvrđena i višekratnim mjerenjima od strane više liječnika čime je utvrđena varijacija od 0.3 mm (16). Velika prednost ove metode je jednostavna primjena i neinvazivnost (16).

Jugularna oksimetrija

Venska krv se iz mozga većim djelom drenira sigmoidnim sinusima u bulbus vene jugularis (BVJ), a neznatni dio se drenira putem vertebralnog venskog pleksusa.

Saturacija krvi u BVJ (SjO_2) ovisna je o CBF, saturaciji arterijske krvi kisikom (SpO_2) i metaboličkom potrebom mozga za kisikom ($CMRO_2$). Normalne vrijednosti SjO_2 kreću se od 55% do 75% (29). U normalnim okolnostima ako se snizi dostava kisika raste ekstrakcija kisika u mozgu te se SjO_2 snižava. U takvoj situaciji CBF se povećava kompenzatornim regulatornim mehanizmom koji je često neučinkovit ili potpuno odsutan u teškim infekcijama CNS-a odnosno traumatiziranom mozgu.

Niska SjO_2 može biti posljedica povećane ekstrakcije kisika uslijed sistemske arterijske hipoksemije, niskog CBF zbog hipotenzije, vazospazma, hipokapnije i ICH (30). Povećanje $CMRO_2$ uslijed povišene tjelesne temperature ili konvulzivnih izbijanja također snižava SjO_2 . Hiperemija, oslabljena ekstrakcija kisika na celularnom nivou, ekstremna ICH i hiperemija povećavaju vrijednost SjO_2 .

U bolesnika sa upalnom bolesti CNS-a potreban nam je i pozdan marker za promjenu $CMRO_2$. Kod takvih bolesnika snižena je $AjVDO_2$ (slabija ekstrakcija kisika) i $CMRO_2$ (31). Stoga mjerimo i koncentraciju laktata u BVJ koji kad je povišen pouzdano govori u prilog moždane ishemije i pomaka $CMRO_2$ izvan očekivanih granica (29,32). Izračunavanjem arteriojugularne razlike u koncentraciji laktata (AVDL) i kisika ($AjVDO_2$) dobija se laktat-oksigenacijski indeks ($LOI = -AVDL/AjVDO_2$), osjetljiviji indikator moždane ishemije (normalna vrijednost < 0.03). LOI veći od 0.08 ukazuje na sigurnu cerebralnu hipoperfuziju (29,33).

Zaključno se može reći da su najbitniji podaci koje deriviramo iz jugularne oksimetrije SjO_2 i LOI .

1.5. KONCENTRACIJA PROUPALNIH CITOKINA U CEREBROSPINALNOM LIKVORU

Poznato je da su pri upalnim bolestima CNS-a u cerebrospinalnom likvoru povišeni proupalni citokini $IL-1\beta$, $TNF\alpha$ i $IL-6$ te da njihova koncentracija korelira sa ishodom bolesti kod bakterijskog meningitisa (34). $IL-1$ i $TNF\alpha$ u velikim količinama otpuštaju astrociti, mikroglija i endotelne stanice. Lučenje tih citokina počinje sat vremena nakon početka bolesti i nastavlja se oko pet dana (35,36). Citokini služe za akumulaciju leukocita što je fiziološki odgovor pri upali. Međutim, njihova perzistirajuća prisutnost, pogotovo $IL-1$ skupine pridonosi oštećenju neurona i pogoršava ishod kod bolesnika sa upalnim bolestima CNS-a (37). Imunomodulacija kod upalnih bolesti CNS-a se provodi deksametazonom. Nedvojbeno je dokazano da primjena deksametazona u bakterijskim meningitisima značajno smanjuje koncentraciju $IL-1\beta$, $TNF\alpha$, $IL-6$, $IL-8$ i $IL-10$ u cerebrospinalnom likvoru (CSF) (38).

Međutim, da li to za posljedicu ima povoljniji ishod bolesti, odnosno smanjen letalitet još nije do kraja razjašnjeno.

Brojni eksperimenti na životinjama su pokazali da TH također snižava koncentraciju proupalnih citokina u CSF (39,40,41,42). Obzirom na provođenje TH u naših bolesnika želja nam je uvidjeti da li će taj zahvat rezultirati redukcijom proinflammatoryh citokina u CSF i da li će taj eventualni imunomodulatorni učinak imati reperkusije na ishod bolesti.

1.6. TERAPIJSKA HIPOTERMIJA - DOSADAŠNJE SPOZNAJE

Terapijska hipotermija (TH) se prvi puta počela primjenjivati sredinom XX stoljeća u indikacijama poput traumatske ozljede mozga (TBI) i kardijalnog aresta. Zbog nerazumijevanja fizioloških promjena kod hipotermije i pretjeranog snižavanja tjelesne temperature, učinak TH je bio skroman i razočaravajući zbog čega se od nje i odustalo na dugi niz desetljeća. Ponovni interes za TH je počeo nakon što je dokazana njena učinkovitost u bolesnika koji su doživjeli kardijalni arest izvan bolnice (43). Od tada je provedeno više studija koje su potvrdile TH kao opciju u određenim kliničkim indikacijama. Danas su poznate indikacije za TH: hipoksična neonatalna encefalopatija, period nakon kardijalnog aresta i reanimacije, traumatska ozljeda mozga i ishemijski cerebrovaskularni inzult (44). Mogućnost proširenja indikacija je vjerojatna te primjena TH dolazi u obzir kod akutne ozljede kralježnične moždine, encefalopatija u sklopu akutnog zatajenja jetre i upalnih bolesti CNS-a (44).

Podjela TH obzirom na vrijednost tjelesne temperature je klinički vrlo važna kako bi ona postigla maksimalni efekt uz što manje nuspojava. TH je blaga kada

je tjelesna temperatura od 34°C - 35.9°C, osrednja između 32°C i 33.9°C, osrednje duboka od 30°C - 31.9°C i duboka < od 30°C. Za sve kliničke indikacije se koristi osrednja hipotermija za koju se pokazalo da ima najbolji omjer između polučenog terapijskog efekta uz minimaliziranje nuspojava (45). Nakon što se utvrdilo da osrednja TH pruža bolesnicima bolji ishod od duboke, tada se i ona kao terapijska opcija ponovno vratila na velika vrata u kliničku medicinu. Kako bi se postigao maksimalni uspjeh TH potrebno je obratiti pažnju na četiri ključna faktora (45).

1. Brzina indukcije TH mora biti što promptnija.
2. Idealno trajanje TH obzirom na indikaciju.
3. Brzina ponovnog vraćanja tjelesne temperature mora biti vrlo spora kako se inicijalni patološki proces zbog kojeg je TH i bila započeta ne bi reaktivirao.
4. Pravodobno i ispravno liječenje te prevencija nuspojava TH.

Mehanizmi povoljnih učinaka terapijske hipotermije

1. Poznato je da TH smanjuje metaboličke potrebe u mozgu i ta činjenica je i bila i glavni razlog zašto se ona počela provoditi. Za svako sniženje tjelesne temperature od 1°C cerebralni metabolizam se smanjuje između 6 i 10% (45). Odnosno, za toliko se smanjuje utilizacija kisika i glukoze u moždanom parenhimu.
2. Smanjenje metabolizma u ostalim organskim sustavima je također impresivno. Kada temperatura padne na 32°C metaboličke potrebe padnu na 50-65% od normalnih. Smanjuje se potrošnja O₂ i produkcija CO₂. Zbog toga se kod bolesnika na respiratoru treba paziti da se ne

izazove hipokapnija koja izaziva vazokonstrikciju moždanih arterija te moguću posljedičnu ishemiju. Stoga se uvijek pri tumačenju nalaza plinova u arterijskoj krvi trebaju gledati vrijednosti korigirane obzirom na temperaturu. Također se i kalorijski unos preko hrane treba prilagoditi smanjenim metaboličkim potrebama. Kod pothlađenih bolesnika povećava se metabolizam masti zbog čega se povisuju koncentracije masnih kiselina, ketona i laktata što može dovesti do blaže metaboličke acidoze koja na iziskuje liječenje (45).

3. TH smanjuje sekreciju inzulina i uzrokuje rezistenciju na inzulin u tkivima. Posljedično da bi se u dijabetičara održala normoglikemija potrebne su više doze inzulina. Pri zagrijavanju bolesnika moguć je obrnut proces pa se preventivno treba smanjivati doze inzulina kako bi se izbjegla hipoglikemija (45).
4. Na staničnom nivou TH dovodi do inhibicije enzima tzv. kaspaza koji su ključni inicijator programirane smrti stanice - apoptoze. Inhibicija apoptoze naravno smanjuje broj nekrotičnih stanica čime povoljno utječe na ishod bez obzira na inicijalni uzrok oštećenja stanice (46,47). Također zbog ozljede stanične membrane dolazi do ulaska kalcija u stanicu što aktivira brojne druge enzime koji aktiviraju procese koji dovode lučenja velikih količina glutamata u ekstracelularni prostor (48). Glutamat eskcitira neurone što dovodi do njihovog dodatnog oštećenja i smrti. Brojni eksperimenti na životinjama su pokazali da TH može usporiti te čak prekinuti spomenute procese (47,49,50). Nakon oštećenja stanice ulazak kalcija u stanice se događa praktički odmah,

stoga je vrlo važno inducirati TH čim prije da bi se nepovoljni slijed događaja prekinuo na vrijeme (49,50)

5. TH smanjuje intenzitet upalne reakcije u animalnim modelima smanjujući sekreciju proupalnih citokina (39,40,41,42,). Smanjuje se i lučenje dušičnog oksida koji dodatno oštećuje moždane stanice pogotovo nakon ishemijskog oštećenja neurona (47). Na makrofage i neutrofile TH djeluje tako da im smanjuje funkciju (45). Slobodni radikali kisika su poznato toksični na mnoge stanične djelove, a upravo TH smanjuje njihovu produkciju nakon staničnog oštećenja (51).
6. Vrlo važno djelovanje TH je smanjenje propusnosti HEB i krvnih žila (45,52). Smanjuje se i citotoksični edem pomoću ranije opisanih mehanizama (smanjenje upale, produkcije slobodnih radikala kisika etc.). Posljedično navedenom smanjuje se i edem mozga te njegova krajnja posljedica ICH. Ovo djelovanje TH je vrlo važno i u bolesnika s upalnom bolesti CNS-a koje ICH vitalno ugrožava u prvim danima bolesti.
7. TH ima i minimalne antikoagulantne učinke kao što su disfunkcija trombocita i inhibicija koagulacijske kaskade (53,54). Stoga za vrijeme dok je bolesnik pothlađen treba redovito kontrolirati koagulacijske laboratorijske parametre.
8. Supresija konvulzivne aktivnosti je još jedno nama vrlo atraktivno djelovanje TH (45). Svako konvulzivno izbijanje nepobitno dodatno oštećuje neurone tako da TH i na ovaj način djeluje neuroprotektivno.

Neželjene nuspojave terapijske hipotermije

Uz niz navedenih povoljnih učinaka kao i svaki drugi lijek ili liječenje TH ima i svoje neželjene nuspojave. Spomenut je utjecaj na metabolizam glukoze i inzulina te kako TH utječe na plinove u arterijskoj krvi. Dodatne nuspojava TH je i elektrolitski disbalans. Zbog pomaka elektrolita u stanicu tijekom hipotermije kao i smanjenja tubularne resorpcije u bubregu može doći do deplecije magnezija, kalija i fosfata u krvi sa svim dobro poznatim posljedicama, kao što je primjerice srčana aritmija (55). Sa druge strane, u periodu zagrijavanja bolesnika može doći do hiperkalemije zbog pomaka iz intracelularnog prostora u ekstracelularni (56).

Pothlađivanje ima naravno i utjecaj na miokard i hemodinamiku. U nekih bolesnika može doći do bradikardije i dijastoličke disfunkcije miokarda (45,57). Smanjuje se srčani minutni volumen, ali proporcionalno sa smanjenjem metaboličkih potreba. Poznato je da blago pothlađivanje štiti miokard od ishemije. Smanjuje metabolizam miokarda, srčanu frekvenciju te putem dilatacije koronarnih arterija poboljšava njegovu perfuziju (45,58).

Pothlađivanje bolesnika može dovesti do tzv. "hladne diureze", odnosno do poliurije. Mehanizam poliurije je višestruk i uključuje aktivaciju atrijskog natriuričnog peptida, smanjenje koncentracije antidiuretskog hormona i tubularnu disfunkciju u smislu smanjene reapsorpcije (59,60). Utjecaj na koagulaciju je već spomenut, no pri blagoj hipotermiji on gotovo nikada ne dovodi do jačeg krvarenja. Disfunkcija trombocita se javlja ispod 35°C, a ostalih djelova koagulacijske kaskade ispod 33°C (47).

Vrlo bitna nuspojava je i sniženo izlučivanje lijekova te je ono dokazano pri primjeni brojnih medikamenata. Za intenzivne jedinice je bitno da se smanjuje izlučivanje noradrenalina, barbiturata, midazolama i neuromišićnih blokatora (61).

Kako hipotermija smanjuje intenzitet imunološke reakcije to dovodi do povećanog rizika od infekcije, koji se nije pokazao značajnim za krajnji ishod bolesti (45). Zbog navedenog mehanizma u bolesnika kod kojih se provodi TH potrebno je aktivno tragati za mogućim novonastalim infekcijama. Kako je febrilitet odsutan po definiciji, a vrijednosti C-reaktivnog proteina mogu biti lažno niske treba u praćenju takvih bolesnika redovito uzimati hemokulture kao i ostale mikrobiološke uzorke.

Kod pothlađenih bolesnika usporeno je pražnjenje želuca i aktivnost crijeva. Ukoliko i dođe do porasta amilaza u serumu, taj fenomen je ipak vrlo rijetko popraćen kliničkim pankreatitisom (56).

2. HIPOTEZA

Terapijska hipotermija smanjuje letalitet i poboljšava ishod bolesnika s upalnom bolesti CNS-a i reduciranom CO₂ reaktivnosti i/ili teškim poremećajem svijesti (GCS≤9).

3. CILJEVI DISERTACIJE

1. Ispitati učinkovitost terapijske hipotermije u bolesnika s upalnom bolesti CNS-a, reduciranom CO₂ reaktivnosti i/ili teškim poremećajem svijesti (GCS≤9) te usporediti njihov ishod sa podudarnim prethodno liječenim bolesnicima koji nisu tretirani terapijskom hipotermijom
2. Ispitati utjecaj terapijske hipotermije na perfuziju mozga u bolesnika sa upalnom bolesti CNS-a, reduciranom CO₂ reaktivnosti i/ili teškim poremećajem svijesti (GCS≤9)
3. Ispitati utjecaj terapijske hipotermije na koncentraciju proinflammatoryh citokina (IL-1 β , TNF α i IL-6) u cerebrospinalnom likvoru

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Ispitanici

Provesti će se prospektivno istraživanje koje će obuhvatiti pacijente u dobi od 18 i više godina oboljele od upalnih bolesti CNS-a, hospitalizirane u Zavodu za neuroinfektologiju i Centru za intenzivnu medicinu Klinike za infektivne bolesti 'Dr.Fran Mihaljević' počevši od 1. siječnja 2009. godine. Nakon provedenog istraživanja dobiveni rezultati će se usporediti sa klinički kompatibilnim bolesnicima liječenim u Zavodu kod kojih nije provođena TH. Dvije osnovne skupine bolesnika su oni oboljeli od bakterijskog meningitisa te oni oboljeli od nebakterijskih upalnih bolesti CNS-a.

Ispitivanjem će biti obuhvaćeni pacijenti s upalnom bolesti CNS-a u kojih je teško reducirana CO₂ reaktivnost moždanih arteriola. U toj skupini BHI izmjeren TCD-om iznosi ≤ 0.835 . Radi se o bolesnicima u kojih je prosječni GCS 7.5. Ti bolesnici će biti uvedeni u TH sa tjelesnom temperaturom između 32 i 34°C. Ukoliko ne postoji akustični prozor i ne može se učiniti TCD indikacije za TH su slijedeće:

1. Teški poremećaj svijesti definirana sa $GCS \leq 9$
PLUS
2. $ONSD \geq 6.0$ mm
PLUS
3. Saturacija u bulbusu vene jugularis (SjO₂) manja od 55% ili veća od 75%,
odnosno laktat-kisik indeks (LOI) ≥ 0.03

Koncentracija citokina u cerebrospinalnom likvoru će se mjeriti u svih bolesnika sa upalnom bolesti CNS-a. Na kraju istraživanja usporediti će se dobivene

koncentracije citokina nakon tri dana terapije između bolesnika kod kojih je provedena TH i onih kod kojih nije.

Dijagnoza upalne bolesti CNS-a postaviti će se na temelju kompatibilne kliničke slike te odgovarajućeg citološkog i biokemijskog nalaza cerebrospinalnog likvora. Tipična neuroradiološka prezentacija će se također uzeti kao temelj za dijagnozu upalne bolesti CNS-a.

Etiologija oboljenja će se utvrditi:

1. Porastom uzročnika u kulturi likvora
2. Dokazom bakterijskog ili gljivičnog antigena u likvoru
3. Dokazom virusnog ili bakterijskog genoma u likvoru lančanom reakcijom polimeraze (PCR)
4. Pozitivnom serologijom u likvoru uz intratekalnu sintezu protutijela
5. Pozitivnom hemokulturom i/ili dokazom bakterijskog genoma u krvi PCR metodom.

Kriteriji za isključenje iz studije:

1. Bolesnici mlađi od 18 godina
2. Bolesnici s apscesom mozga
3. Bolesnici sa meningitisom zbog ugradnje likvorskog drenažnog sustava
4. Bolesnici sa subduralnim empijemom
5. Bolesnici s trombozom kavernoznog ili drugih intrakranijskih venskih sinusa
6. Bolesnici sa subarahnoidalnim krvarenjem
7. Bolesnici sa hemoragijskom dijatezom

8. Bolesnici s bakterijskim meningitisom kod kojih neliječena bolest s poremećajem svijesti traje više od 48 sata
9. Bolesnici čija smrt nije uzrokovana meningitisom odnosno njegovim komplikacijama, a što je nedvojbeno utvrđeno kliničkim i laboratorijskim pretragama odnosno nalazom obdukcije. Uključuje uglavnom bolesnike koji su umrli nakon kliničkog oporavka od infekcije CNS-a

Varijable koje će se pratiti kod svakog bolesnika uključenog u ispitivanje:

1. BHI (Breath-holding index)[% povećanja MBFV/trajanje apnoje u sekundama] u obje MCA
2. dob (godine)
3. spol
4. dan bolesti
5. trajanje poremećaja svijesti - u danima
6. dijagnoza
7. etiologija bolesti
8. APACHE II skor
9. GCS (Glasgow coma score)
10. GOS (Glasgow outcome score) nakon 28 dana ili kod otpusta iz bolnice
11. laktat-kisik indeks (LOI)
12. promjer ovojnice optičkog živca (ONSD)
13. srednji arterijski tlak
14. postojanje imunosupresije
15. trajanje terapijske hipotermije
16. koncentracija citokina IL-1 β , TNF α i IL-6 u likvoru

4.2. Ishodi

Primarna varijabla ishoda:

1. Utjecaj terapijske hipotermije na letalitet i nepovoljan ishod u bolesnika s CABM.

Sekundarne varijable ishoda:

1. Utjecaj terapijske hipotermije na letalitet i nepovoljan ishod u bolesnika s pneumokoknim meningitisom.
2. Utjecaj terapijske hipotermije na incidenciju bolničkih infekcija u bolesnika s CABM.
3. Procijeniti vrijednost dinamike laktat-oksigenacijskog indeksa, kao markera globalne cerebralne perfuzije, na ishod bolesnika s CABM tretiranih terapijskom hipotermijom.
4. Procijeniti vrijednost dinamike apnoičnog indeksa u praćenju efikasnosti terapijske hipotermije i predikciji ishoda bolesnika s CABM.
5. Procijeniti vrijednost širine ovojnice optičkog živca u praćenju intrakranijskog tlaka tijekom terapijske hipotermije kod bolesnika s CABM.

Praćene primarne i sekundarne varijable ishoda su identične i za skupinu bolesnika s nebakterijskom upalnom bolesti CNS-a

4.3. Metode

Radi se o najtežim bolesnicima sa upalnim bolestima CNS-a koji su svi mehanički ventilirani. Po prijemu učiniti će se TCD i izmjeriti BHI svim bolesnicima koji imaju akustični prozor. Izračunati će se GCS i APACHE II (Acute Physiology and

Chronic Health Evaluation II) skor te SjO_2 u bulbusu vene jugularis kao i LOI. Svim bolesnicima će biti učinjen incijalni CT ili MRI mozga.

Kod mjerenja BHI bolesnici se prethodno sediraju midazolamom u dozi od 15 mg i relaksiraju vekuronijem u dozi od 8 mg prije mjerenja.

1. 10 minuta nakon primjene premedikacije pacijenti će se odvojiti od respiratora u trajanju od 30 sekundi („breath-holding“).
2. Bolesnici se nakon 30 sekundi vraćaju na normalni režim ventilacije

Ukoliko se utvrdi da kod bolesnika postoji indikacija za TH slijedi se razrađeni postupnik koji uključuje:

1. sedaciju kontinuiranom infuzijom midazolama, miorelaksaciju kontinuiranom infuzijom vekuronija
2. inicijalno primijenjivanje hladne fiziološke otopine (iz frižidera na 4-8°C) 2000 ml kroz 1 sat kako bi se brzo postigla hipotermija (nakon 60 minuta)
3. istovremeno započeti kontinuiranu veno vensku hemofiltraciju (CVVHF) kojom se bolesnikova temperatura zbog ekstrakorporalne cirkulacije snižava na željenu razinu
4. pratiti svakodnevno BHI, LOI, ONSD, vitalne parametre i centralni venski tlak.
5. predviđeno trajanje TH je 72 sata, međutim u slučaju izostanka pokazatelja oporavka autoregulacije moždanog krvotoka, cerebralne perfuzije i smanjenja ICH (BHI, LOI, ONSD) TH se nastavlja još maksimalno 48 sati
6. Nakon odluke o prekidu TH slijedi postupno zagrijavanje od 0.1-0.25°C na sat

7. Kada se bolesnikova temperatura normalizira isključuje se sedacija i miorelaksacija te se provjerava stanje svijesti klinički. Svakako se izbjegava povišena tjelesna temperatura primjenom fizikalne i medikamentozne antipireze
8. Kontrolni CT i EEG u roku od 24-48 sati nakon završetka TH
9. Tijekom TH u serumu se prate: C-reaktivni protein, glukoza, urea, natrij, kalij, kloridi, kalcij, fosfor, magnezij, amilaze, bilirubin, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, gama glutamiltransferaza, alkalna fosfataza, kreatin kinaza i laktat dehidrogenaza
10. Od mikrobioloških pretraga tijekom TH svakodnevno će se uzimati dvije nadzorne hemokulture
11. Od hematoloških parametara se svakodnevno prate: kompletna krvna slika, protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, trombinsko vrijeme, vrijeme krvarenja, anti Xa i D-dimeri
12. Koncentracija citokina IL-1 β , TNF α i IL-6 u cerebrospinalnom likvoru će se mjeriti prije i poslije TH, odnosno treći dan terapije kod bolesnika koji nisu pothlađivani

Bolesnici liječeni TH neće primati deksametazon niti će biti liječeni hiperosmolarnim otopinama, diureticima, barbituratima ili hiperventilacijom.

Ukoliko ne postoji indikacija za TH, simptomatsko liječenje bolesnika sa upalnom bolesti CNS-a će se provoditi standardnim simptomatskim liječenjem ICH. Standardno liječenje uključuje primjenu hiperosmolarnih tekućina (10%Manitol), furosemda, hiperventilacije te barbituratne kome. Također ti bolesnici će primati i

deksametazon prema smjernicama za liječenje bakterijskog meningitisa te antikonvulzivnu terapiju ili profilaksu metilfenobarbitalom.

4.4. Statistička analiza

Statistička analiza podataka za kontinuirane varijable uključuje izračunavanje srednje vrijednosti i medijana, a kao mjere disperzije standardnu devijaciju, odnosno 25. i 75. percentilu. Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencija i postotak od analizirane grupe.

0-hipoteza kojom se utvrđuje nepostojanje razlike između ispitivanih grupa provedena je za kategorijske varijable Fisherovim dvosmjernim egzaktnim testom, a za kontinuirane varijable Mann-Whitney testom. Razlike u vjerojatnosti preživljenja prikazane su konstrukcijom Kaplan-Meierove krivulje te ispitane „Log-rank“ testom.

Ishodne varijable („zavisne“) bile su dihotomne: smrtni ishod u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), GOS podijeljen u dvije skupine (1 -3 i 4-5) te 28-dnevno preživljenje. Ishodi su uspoređeni univarijatnom analizom kako je navedeno. Varijable koje su pokazale mogući utjecaj na ishod na razini p-vrijednosti od < 0.1 uključene su u model za multivarijatnu analizu. Za smrtni ishod korištena je logistička regresijska analiza. Prikladnost modela ispitana je Hosmer-Lemeshovim testom. Izračunate su vrijednosti omjera izgleda (*engl. odds ratio*) s 95% rasponom pouzdanosti. Za procjenu čimbenika koji utječu na vjerojatnost 28-dnevnog preživljenja rabljena je Cox regresijska analiza uz izračunavanje omjera ugroženosti (*engl. hazard ratio*) i njegovim 95% rasponom pouzdanosti.

Kao granica za odbacivanje 0-hipoteze uzeta je p-vrijednost od ≤ 0.05 .

Za statističku analizu rabljen je SAS for Windows, version 9.3. SAS Institute Inc.

5. REZULTATI

5.1. Usporedba kliničkih i demografskih karakteristika ispitanika sa univarijatom analizom ishoda

U razdoblju od siječnja 2009. do siječnja 2013 godine u Zavodu za neuroinfektologiju i Centru za intenzivnu medicinu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (Zavod) terapijskom hipotermijom je liječeno ukupno 61 bolesnik. Domicilini bakterijski meningitis (CABM) je dijagnosticiran u 41 bolesnika, a nebakterijska upalna bolest (NBM) CNS-a u njih 20.

Obzirom na nedovoljan broj i heterogenost ispitanika obzirom na etiologiju u NBM skupini statistička analiza nije bila moguća tako da su rezultati obrađeni samo za skupinu ispitanika sa CABM. Također, analiza citokina u likvoru nije bila moguća zbog ograničenih financijskih sredstava.

Analiza rezultata je učinjena na ukupno 131 bolesniku sa CABM. U Zavodu je u razdoblju od siječnja 2009 do siječnja 2013 terapijskom hipotermijom liječen 41 bolesnik sa CABM. Ti su bolesnici prospektivno uključivani u studiju. Kontrolna skupina su bili bolesnici sa CABM liječeni u Zavodu prije nego je implementiran postupak liječenja TH, a u razdoblju od 1994-2008. Podaci za kontrolnu skupinu bolesnika su dobiveni iz prospektivno vođene baze podataka. Bolesnici uključeni u kontrolnu skupinu su kod prijema imali $GCS \leq 10$. Svi ispitanici u obje skupine su bili mehanički ventilirani.

Obzirom na težinu bolesti povoljan ishod je definiran kao GOS 4 i 5. Po definiciji to znači da je nakon preboljelog CABM zaostala umjerena onesposobljenost (samostalan, profesionalno sposoban uz pomoć) ili neznatna onesposobljenost

(samostalan, profesionalno osposobljen, bez deficita ili blagi deficit). Pratili smo više varijabli kako bi procijenili utjecaj TH na ishod bolesnika sa CABM te utvrdili značaj pojedinih laboratorijskih parametara u praćenju bolesnika s CABM.

Primarna varijabla ishoda:

1. Utjecaj terapijske hipotermije na letalitet i nepovoljan ishod u bolesnika s CABM.

Sekundarne varijable ishoda:

1. Utjecaj terapijske hipotermije na letalitet i nepovoljan ishod u bolesnika s pneumokoknim meningitisom.
2. Utjecaj terapijske hipotermije na incidenciju bolničkih infekcija u bolesnika s CABM.
3. Procijeniti vrijednost dinamike laktat-oksigenacijskog indeksa, kao markera globalne cerebralne perfuzije, na ishod bolesnika s CABM tretiranih terapijskom hipotermijom.
4. Procijeniti vrijednost dinamike apnoičnog indeksa u praćenju efikasnosti terapijske hipotermije i predikciji ishoda bolesnika s CABM.
5. Procijeniti vrijednost širine ovojnice optičkog živca u praćenju intrakranijskog tlaka tijekom terapijske hipotermije kod bolesnika s CABM.

Medijan trajanja TH u preživjela 33 bolesnika je bio 4 dana (raspon 3-5 dana).

Usporedba demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom obzirom na terapijsku hipotermiju prikazana je u tablici 1.

Tablica 1. Usporedba demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom obzirom na terapijsku hipotermiju

	Bez terapijske hipotermije 90 bolesnika	Liječeni hipotermijom 41 bolesnik	p
Dob (godine)			0.232 ¹
Medijan	56.5	64.0	
25 percentila	46.0	47.0	
75 percentila	70.0	72.0	
Spol			0.338 ²
Ženski	33 (36.7%)	19 (46.3%)	
Muški	57 (63.3%)	22 (53.7%)	
Šećerna bolest			0.273 ²
Da	10 (11.1%)	8 (19.5%)	
Ne	80 (88.9%)	33 (80.5%)	
Konvulzije			1.000 ²
Da	21 (23.3%)	9 (22.0%)	
Ne	69 (76.7%)	32 (78.0%)	
Etiologija			0.565 ²
Drugi uzročnici	36 (40.0%)	14 (34.1%)	
Pneumokok	54 (60.0%)	27 (65.9%)	
APACHE II			0.017 ¹
Medijan	24.0	27.0	
25. percentila	19.0	22.0	
75. percentila	28.0	31.0	
GCS³			0.269 ¹
Medijan	7.0	7.0	
25. percentila	6.0	6.0	
75. percentila	9.0	8.0	
Svijest⁴			0.699 ¹
Medijan	2.0	2.0	
25. percentila	1.0	1.0	
75. percentila	2.0	2.0	

Legenda:

¹ – Mann – Whitney test

² – Fisherov dvosmjerni egzaktni test

³ – Glasgow koma skala

⁴ – Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

U statističku analizu usporedbe osnovnih demografskih i kliničkih parametara skupina bolesnika liječenih TH te kontrole su uključene varijable za koje je poznato da imaju utjecaj na ishod bolesnika sa CABM (3). Od svih uključenih varijabli jedino je razlika u APACHE II indeksu dosegla statističku značajnost. Tako da su bolesnici liječeni TH kod prijema u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) imali izračunatu veću prediktivnu smrtnost prema APACHE II indeksu.

Provedena je univarijatna analiza ishoda između skupina bolesnika s CABM u odnosu na TH te je prikazana u tablici 2. Omjer izgleda za smrtni i nepovoljan ishod u bolesnika koji nisu liječeni TH prikazani su u tablici 3.

Tablica 2. Univarijatna analiza ishoda bolesnika sa domicilnim bakterijskim meningitisom u odnosu na terapijsku hipotermiju.

	Bez hipotermije 90 bolesnika	Liječeni hipotermijom 41 bolesnik	p
Ishod			0.002 ¹
Umrli	44 (48.9%)	8 (19.5%)	
Preživjeli	46 (51.1%)	33 (80.5%)	
GOS²			0.023 ¹
GOS 1 - 3	59 (65.6%)	18 (43.9%)	
GOS 4 - 5	31 (34.4%)	23 (56.1%)	
Boravak u JIL (dani)			0.452 ³
Medijan	21.5	12.0	
25. percentila	6.0	8.0	
75. percentila	38.0	22.0	
Boravak u JIL kod preživjelih (dani)			0.387 ³
N	46	33	
Medijan	27.5	13.0	
25. percentila	6.0	9.0	
75. percentila	45.0	22.0	
Trajanje mehaničke ventilacije (dani)			<.001 ³
Medijan	6.0	10.0	
25. percentila	1.0	7.0	
75. percentila	9.0	18.0	
Trajanje mehaničke ventilacije kod preživjelih (dani)			<.001 ³
N	46	33	
Medijan	7.0	12.0	
25. percentila	1.0	8.0	
75. percentila	11.0	18.0	

Legenda:

¹ – Fisherov dvosmjerni egzakti test

² – Glasgowska skala ishoda

³ – Mann – Whitney test

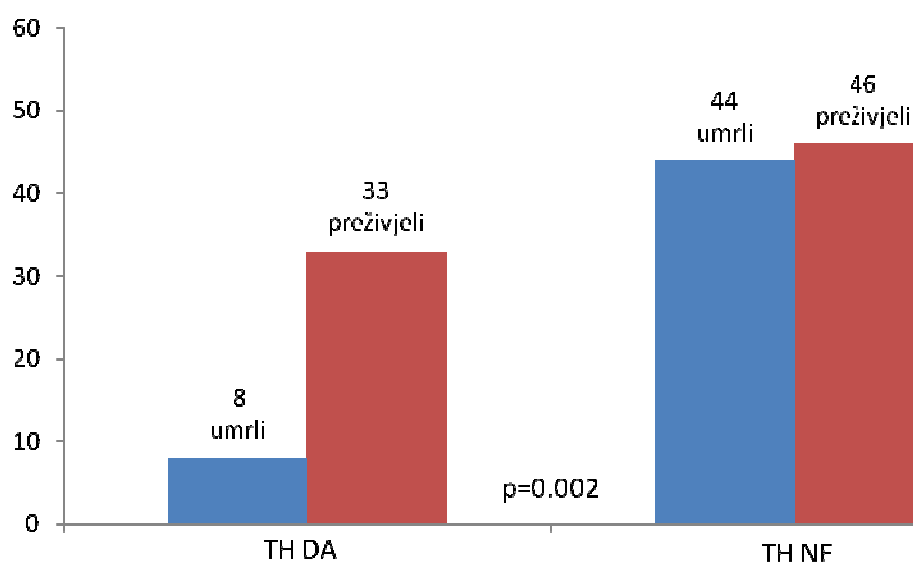
Tablica 3. Omjer šansi za smrtni i nepovoljan ishod domicilnog bakterijskog meningitisa bez terapijske hipotermije

	Omjer izgleda	95% raspon pouzdanosti
Smrtni ishod	3.95	1.64-9.48
GOS 1-3	2.43	1.14-5.17

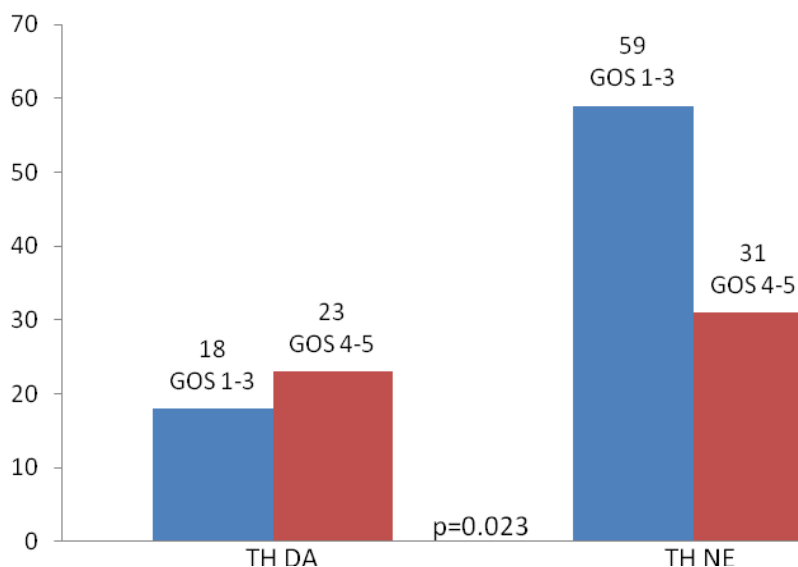
Nakon provedene univarijatne analize ishoda bolesnika utvrđeno je da TH statistički značajno smanjuje smrtnost i poboljšava ishod bolesnika sa teškim CABM. Trajanje mehaničke ventilacije je bilo signifikantno dulje u skupini bolesnika tretiranih TH, kako u svih tako i u onih koji su preživjeli. Rezultati su potvrđeni i izračunom omjera izgleda za smrtni i nepovoljan ishod koji je gotovo četiri, odnosno dva i pol puta češći u bolesnika koji nisu liječeni TH.

Na dijagramima 1 i 2 istaknute su dvije glavne varijable ishoda ovog istraživanja. Smrtnost i nepovoljan neurološki ishod bolesnika s CABM u odnosu na TH.

Dijagram 1. Smrtnost bolesnika s CABM u odnosu na terapijsku hipotermiju



Dijagram 2. Nepovoljan ishod bolesnika s CABM u odnosu na terapijsku hipotermiju



Poznato je da je pneumokok najčešći uzročnik CABM i uzročnik sa najlošijim ishodom. Sukladno tome napravljena je i analiza osnovnih demografskih i kliničkih pokazatelja te univarijatna analiza ishoda u pneumokoknom CABM. Rezultati tih analiza su prikazani u tablicama 4 i 5.

Tablica 4. Pneumokokni meningitis – Usporedba demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika obzirom na terapijsku hipotermiju

	Bez hipotermije 54 bolesnika	Liječeni hipotermijom 27 bolesnika	p
Dob (godine)			0.035 ¹
Medijan	54.0	66.0	
25. percentila	44.0	53.0	
75. percentila	63.0	74.0	
Spol			0.350 ²
Ženski	20 (37.0%)	13 (48.1%)	
Muški	34 (63.0%)	14 (51.9%)	
Šećerna bolest			0.201 ²
Da	6 (11.1%)	6 (22.2%)	
Ne	48 (88.9%)	21 (77.8%)	
Konvulzije			1.000 ²
Da	13 (24.1%)	7 (25.9%)	
Ne	41 (75.9%)	20 (74.1%)	
APACHE II			0.013 ¹
Medijan	24.0	26.0	
25. percentila	20.0	23.0	
75. percentila	27.0	32.0	
GCS³			0.839 ¹
Medijan	7.0	7.0	
25. percentila	6.0	6.0	
75. percentila	9.0	9.0	
Svijest⁴			0.370 ¹
Medijan	1.0	2.0	
25. percentila	1.0	1.0	
75. percentila	2.0	2.0	

Legenda:

¹ – Mann – Whitney test

² – Fisherov dvosmjerni egzaktni test

³ – Glasgow koma skala

⁴ – Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

Kod oboljelih od pneumokoknog meningitisa primjetno je da su bolesnici u skupini liječenih TH signifikantno stariji i da im je APACHE II indeks viši. Starija dob je potvrđeni faktor nepovoljnog ishoda kod CABM. Indikativno je da je i u

subpopulaciji bolesnika sa pneumokoknim meningitisom APACHE II indeks značajno viši. Ishod bolesnika sa pneumokoknim meningitisom je prikazan u tablici 5.

Tablica 5. Univarijatna analiza ishoda bolesnika sa pneumokoknim meningitisom u odnosu na terapijsku hipotermiju.

	Bez hipotermije 54 bolesnika	Liječeni hipotermijom 27 bolesnika	p
Ishod			0.012 ¹
Umrli	24 (44.4%)	4 (14.8%)	
Preživjeli	30 (55.6%)	23 (85.2%)	
GOS²			0.057 ¹
GOS 1 - 3	35 (64.8%)	11 (40.7%)	
GOS 4 - 5	19 (35.2%)	16 (59.3%)	
Boravak u JIL (dani)			0.515 ³
Medijan	26.5	16.0	
25. percentila	6.0	8.0	
75. percentila	41.0	29.0	
Boravak u JIL kod preživjelih (dani)			0.462 ³
N	30	23	
Medijan	28.0	16.0	
25. percentila	6.0	9.0	
75. percentila	45.0	29.0	
Trajanje mehaničke ventilacije (dani)			<.001 ³
Medijan	6.0	13.0	
25. percentila	1.0	8.0	
75. percentila	10.0	21.0	
Trajanje mehaničke ventilacije kod preživjelih (dani)			0.003 ³
N	30	23	
Medijan	6.5	13.0	
25. percentila	1.0	8.0	
75. percentila	11.0	19.0	

Legenda:

¹ – Fisherov dvosmjerni egzaktni test

² – Glasgowska skala ishoda

³ – Mann – Whitney test

Kod pneumokonog meningitisa uočljivo je praćenje trendova prisutnih i kod analize svih bolesnika sa CABM. Utvrđen je signifikantno snižen letalitet te tek

granično nesignifikantno reduciran nepovoljan ishod u skupini tretiranoj s TH. Omjer izgleda za smrtni i nepovoljan ishod u bolesnika s pneumokoknim meningitisom koji nisu liječeni TH prikazani su u tablici 6.

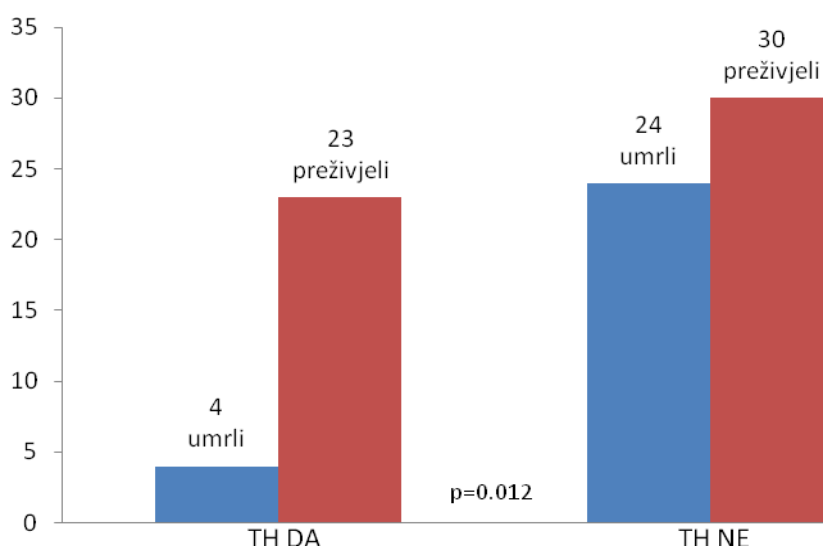
Tablica 6. Omjer šansi za smrtni i nepovoljan ishod pneumokoknog meningitisa bez terapijske hipotermije

	Omjer izgleda	95% raspon pouzdanosti
Smrtni ishod	4.60	1.40 -15.11
GOS 1-3	2.68	1.04-6.92

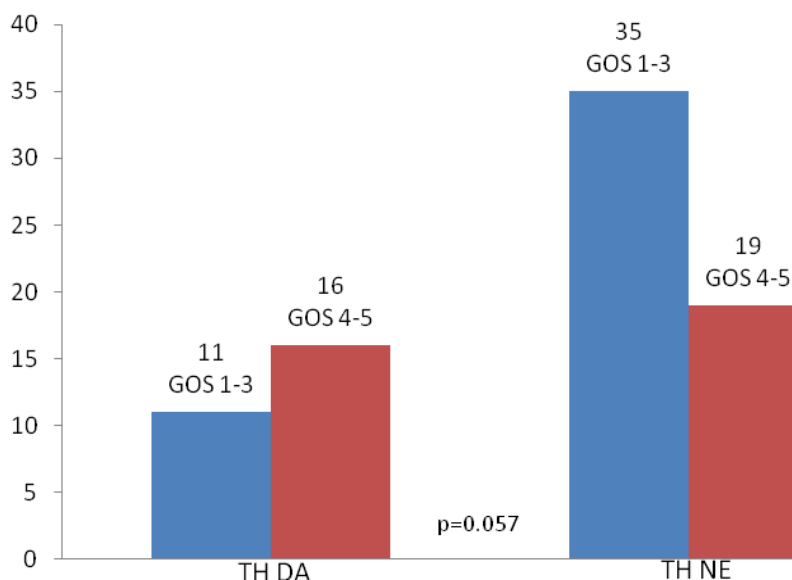
Omjer izgleda jasno govori za značajno veću šansu smrti ili nepovoljnog ishoda kod pneumokoknog meningitisa ukoliko nije provedena TH.

Na dijagramima 3 i 4 istaknute su varijable ishoda pneumokoknog meningitisa. Smrtnost i nepovoljan neurološki ishod u odnosu na TH.

Dijagram 3. Smrtnost pneumokoknog meningitisa u odnosu na terapijsku hipotermiju



Dijagram 4. Nepovoljan ishod pneumokoknog meningitisa u odnosu na terapijsku hipotermiju



Nakon analize ishoda usporedili smo značajnost određenih varijabli prema ishodu bolesnika. Posebno za letalitet i nepovoljan ishod kod svih bolesnika s CABM uključenih u istraživanje. Univarijatna analiza tih podataka je prikazana u tablicama 7 i 8. Osnovna svrha ove analize je izdvojiti varijable koje najviše utječu na ishod kako bi bile uključene u kasniju multivarijatnu analizu. Nakon završene multivarijatne analize učinjena je Cox-regresijska analiza sa izračunom omjera ugroženosti (*engl.- hazard ratio*) za smrtni ishod i Kaplan–Meierova krivulja preživljavanja.

Tablica 7. Univarijatna analiza demografskih i kliničkih značajki prema letalitetu kod bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom

	Preživjeli 79 bolesnika	Umrli 52 bolesnika	p
Dob (godine)			<.001 ¹
Medijan	53.0	65.5	
25. percentila	45.0	55.5	
75. percentila	68.0	74.5	
Spol			0.144 ²
Ženski	27 (34.2%)	25 (48.1%)	
Muški	52 (65.8%)	27 (51.9%)	
Konvulzije			0.035 ²
Da	13 (16.5%)	17 (32.7%)	
Ne	66 (83.5%)	35 (67.3%)	
Etiologija			0.144 ²
Drugi uzročnici	26 (32.9%)	24 (46.2%)	
Pneumokok	53 (67.1%)	28 (53.8%)	
APACHE II			<.001 ¹
Medijan	23.0	28.0	
25. percentila	17.0	22.5	
75. percentila	27.0	32.5	
GCS³			0.006 ¹
Medijan	8.0	7.0	
25. percentila	6.0	4.5	
75. percentila	9.0	8.0	
Svijest⁴			0.013 ¹
Median	1.0	2.0	
25. percentila	1.0	1.0	
75. percentila	2.0	2.0	
Terapijska hipotermija			0.002 ²
Kontrola	46 (58.2%)	44 (84.6%)	
Hipotermija	33 (41.8%)	8 (15.4%)	
VAP⁵			0.589 ²
Ne	68 (86.1%)	47 (90.4%)	
Da	11 (13.9%)	5 (9.6%)	

Legenda:

¹ – Mann – Whitney test

² – Fisherov dvosmjerni egzaktni test

³ – Glasgow koma skala

⁴ – Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

⁵ – Ventilator pneumonija

Tablica 8. Univarijatna analiza demografskih i kliničkih značajki prema ishodu liječenja kod bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom

	GOS 4-5 54 bolesnika	GOS 1-3 77 bolesnika	p
Dob (godine)			<.001 ¹
Medijan	52.0	63.0	
25. percentila	45.0	53.0	
75. percentila	64.0	74.0	
Spol			0.069 ²
Ženski	16 (29.6%)	36 (46.8%)	
Muški	38 (70.4%)	41 (53.2%)	
Konvulzije			0.091 ²
Da	8 (14.8%)	22 (28.6%)	
Ne	46 (85.2%)	55 (71.4%)	
Etiologija			0.588 ²
Drugi uzročnici	19 (35.2%)	31 (40.3%)	
Pneumokok	35 (64.8%)	46 (59.7%)	
APACHE II			0.001 ¹
Medijan	23.0	27.0	
25. percentila	17.0	21.0	
75. percentila	26.0	31.0	
GCS³			0.031 ¹
Medijan	8.0	7.0	
25. percentila	6.0	5.0	
75. percentila	9.0	8.0	
Svijest⁴			<.001 ¹
Medijan	1.0	2.0	
25. percentila	1.0	1.0	
75. percentila	2.0	2.0	
Terapijska hipotermija			0.023 ²
Kontrola	31 (57.4%)	59 (76.6%)	
Hipotermija	23 (42.6%)	18 (23.4%)	
VAP⁵			0.589 ²
Ne	46 (85.2%)	69 (89.6%)	
Da	8 (14.8%)	8 (10.4%)	

Legenda:

¹ – Mann – Whitney test

² – Fisherov dvosmjerni egzaktni test

³ – Glasgow koma skala

⁴ – Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

⁵ – Ventilator pneumonija

Analizom demografskih i kliničkih parametara u odnosu na ishod izdvojene su statistički značajne varijable koje utječu na ishod bolesnika. Prediktori lošeg ishoda bio on iskazan kao letalitet ili kao GOS 1-3 jednaki su u obje skupine: dob, APACHE II indeks, GCS, trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije, prisutnost konvulzija i neprovođenje terapijske hipotermije.

Nakon provedenog postupka izolacije signifikantnih varijabla za ishod učinjena je multivarijatna analiza kako bi se identificirali nezavisne prediktivne varijable za smrtnost i nepovoljni ishod.

Zbog težine, a samim time i značaja pneumokokne etiologije u CABM učinili smo posebno univarijatnu analizu za tu subpopulaciju bolesnika. Analiza demografskih i kliničkih prema ishodu liječenja za pneumokokni meningitis prikazana je na tablicama 9 i 10.

Tablica 9. Pneumokokni meningitis – univarijatna analiza demografskih i kliničkih značajki prema letalitetu

	Preživjeli 53 bolesnika	Umrli 28 bolesnika	p
Dob (godine)			0.002 ¹
Medijan	53.0	64.5	
25. percentila	43.0	54.0	
75. percentila	64.0	76.5	
Spol			0.483 ²
Ženski	20 (37.7%)	13 (46.4%)	
Muški	33 (62.3%)	15 (53.6%)	
Konvulzije			0.110 ²
Da	10 (18.9%)	10 (35.7%)	
Ne	43 (81.1%)	18 (64.3%)	
APACHE II			0.008 ¹
Medijan	24.0	27.0	
25. percentila	20.0	22.0	
75. percentila	26.0	30.5	
GCS³			0.041 ¹
Medijan	7.0	6.0	
25. percentila	6.0	4.0	
75. percentila	9.0	8.5	
Svijest⁴			0.168 ¹
Median	1.0	2.0	
25. percentila	1.0	1.0	
75. percentila	2.0	2.0	
Terapijska hipotermija			0.012 ²
Kontrola	30 (56.6%)	24 (85.7%)	
Hipotermija	23 (43.4%)	4 (14.3%)	
VAP⁵			1.000 ²
Ne	44 (83.0%)	24 (85.7%)	
Da	9 (17.0%)	4 (14.3%)	

Legenda:

¹ – Mann – Whitney test

² – Fisherov dvosmjerni egzaktni test

³ – Glasgow koma skala

⁴ – Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

⁵ – Ventilator pneumonija

Tablica 10. Pneumokokni meningitis – Univarijatna analiza demografskih i kliničkih značajki prema ishodu liječenja

	GOS 4-5 35 bolesnika	GOS 1-3 46 bolesnika	p
Dob (godine)			0.090 ¹
Medijan	53.0	61.5	
25. percentila	47.0	46.0	
75. percentila	64.0	73.0	
Spol			0.651 ²
Ženski	13 (37.1%)	20 (43.5%)	
Muški	22 (62.9%)	26 (56.5%)	
Konvulzije			0.072 ²
Da	5 (14.3%)	15 (32.6%)	
Ne	30 (85.7%)	31 (67.4%)	
APACHE II			0.05 ¹
Medijan	24.0	25.0	
25. percentila	20.0	21.0	
75. percentila	26.0	30.0	
GCS³			0.049 ¹
Medijan	8.0	7.0	
25. percentila	6.0	5.0	
75. percentila	9.0	9.0	
Svijest⁴			0.009 ¹
Medijan	1.0	2.0	
25.percentila	1.0	1.0	
75. percentila	2.0	2.0	
Terapijska hipotermija			0.057 ²
Kontrola	19 (54.3%)	35 (76.1%)	
Hipotermija	16 (45.7%)	11 (23.9%)	
VAP⁵			1.000 ²
Ne	29 (82.9%)	39 (84.8%)	
Da	6 (17.1%)	7 (15.2%)	

Legenda:

¹ – Mann – Whitney test

² – Fisherov dvosmjerni egzakti test

³ – Glasgow koma skala

⁴ – Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

⁵ – Ventilator pneumonija

Učinjenom univarijantom analizom demografskih i kliničkih karakteristika izdvojene su statistički značajne varijable koje su bile uključene u multivarijatnu analizu ishoda pneumokoknog meningitisa. Nakon završene multivarijatne analize učinjena je i Cox-regresijska analiza sa izračunom omjera ugroženosti (*engl.- hazard ratio*) za smrtni ishod i Kaplan –Meirova krivulja preživljavanja.

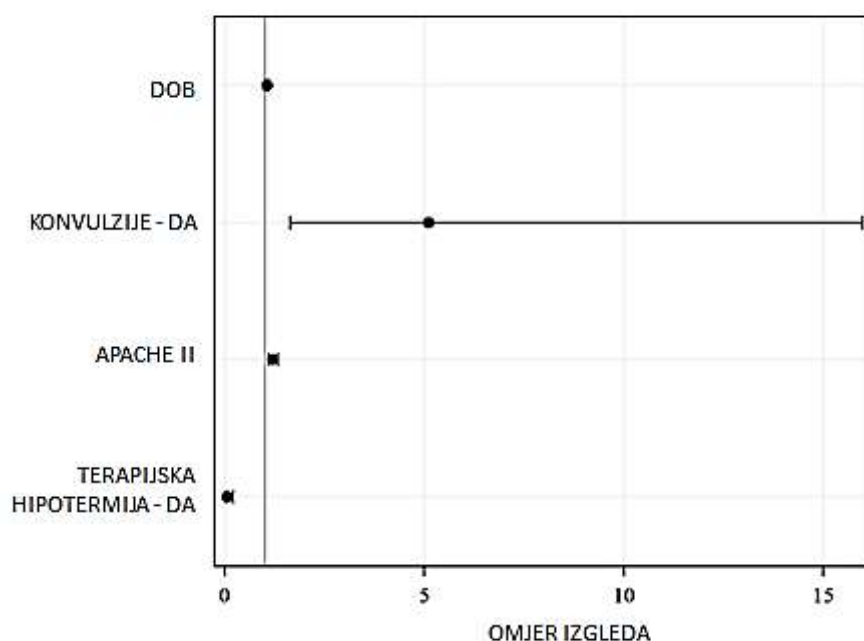
5.2. Logistička regresija

Najvažniji odgovor koji traži ovo ispitivanje je nezavisni utjecaj TH na smrtnost i nepovoljan ishod CABM u odraslih bolesnika. Stoga je provedena logistička regresijska analiza u kojoj su ishodne varijable bile letalitet i GOS 1-3. U logističku regresijsku analizu uvrštene su prethodno identificirane statistički značajne varijable za ishod liječenja: dob, APACHE II indeks, konvulzije i provođenje TH. Glasgowska koma skala nije uvrštena jer je sastavni dio APACHE II indeksa. Model je bio prikladan, odgovarajuće statističke snage i zadovoljavao je pretpostavke za provođenje analize. Bitno je naglasiti da razlika u udjelu pneumokokne etiologije u obje skupine bolesnika nije bila statistički značajna. Rezultati su prikazani u tablicama 11 i 12 te slikovno na slikama 1 i 2.

Tablica 11. Logistička regresijska analiza varijabli povezanih s letalitetom u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom

Procjena omjera izgleda				
Varijabla	Omjer izgleda	95% Waldovi limiti pouzdanosti		p
Dob	1.054	1.016	1.092	0.0045
Konvulzije - DA	5.105	1.632	15.972	0.0001
APACHE II	1.200	1.094	1.317	0.0051
Terapijska hipotermija - DA	0.059	0.017	0.211	<.0001

Slika 1. Nezavisne varijable povezane s smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda sa 95% Waldovim limitima pouzdanosti u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom



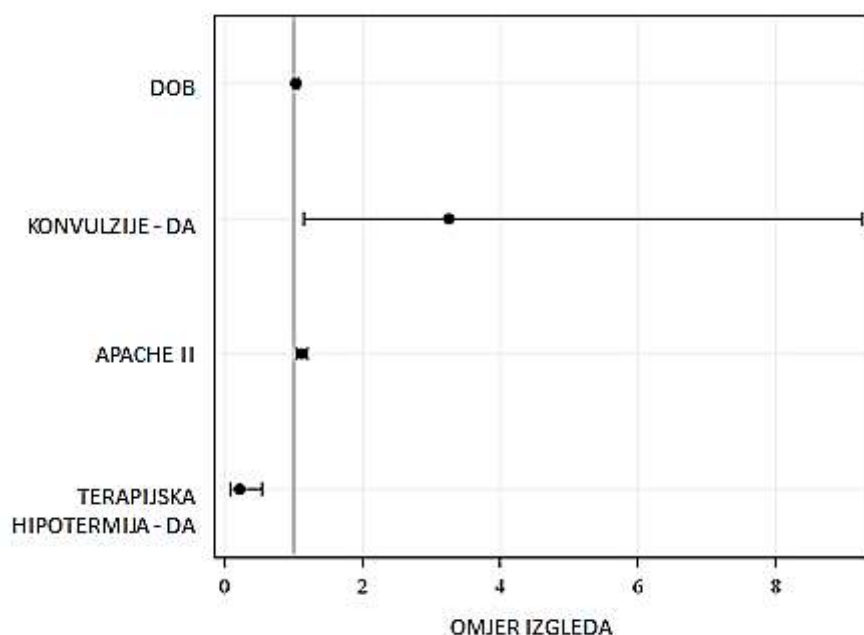
Kada je ishodna varijabla letalitet najvažnija varijabla za povoljan ishod je TH. Bolesnici kod kojih je provođena TH umjesto standardnog simptomatskog liječenja ICH imali su 17 puta veću šansu za preživljenje, odnosno kod njih je omjer izgleda za smrtni ishod bio 0.059. Druge analizirane varijable: dob, konvulzije i APACHE II indeks su imale manji utjecaj na letalitet u bolesnika sa CABM.

Logistička regresijska analiza je provedena i sa ishodnom varijablom nepovoljnog ishoda (GOS 1-3), dok su nezavisne varijable bile jednake kao u prethodnoj analizi: dob, konvulzije, APACHE II indeks i TH. Model je također bio prikladan, odgovarajuće statističke snage i zadovoljavao je pretpostavke za provođenje analize. Rezultati su prikazani u tablici 12 te na slici 2.

Tablica 12. Logistička regresijska analiza varijabli povezanih s nepovoljnim ishodom (GOS 1-3) u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom

Procjena omjera izgleda				
Varijabla	Omjer izgleda	95% Waldovi limiti pouzdanosti		p
Dob	1.033	1.004	1.064	0.0278
Konvulzije - DA	3.250	1.141	9.256	0.0035
APACHE II	1.115	1.036	1.199	0.0273
Terapijska hipotermija - DA	0.209	0.082	0.534	0.0011

Slika 2. Nezavisne varijable povezane s nepovoljnim ishodom (GOS 1-3) ishodom iskazane kao omjer izgleda sa 95% Waldovim limitima pouzdanosti u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom



Očekivano, logistička regresijska analiza je i sa ishodom varijablom nepovoljnog ishoda definiranog kao GOS 1-3 iznjedrila slične rezultate kao i kod analize letaliteta. Redoslijed povezanosti nezavisnih varijabli sa nepovoljnim ishodom je jednak samo je utjecaj manji. Dakle, najvažnija varijabla koja nezavisno utječe na

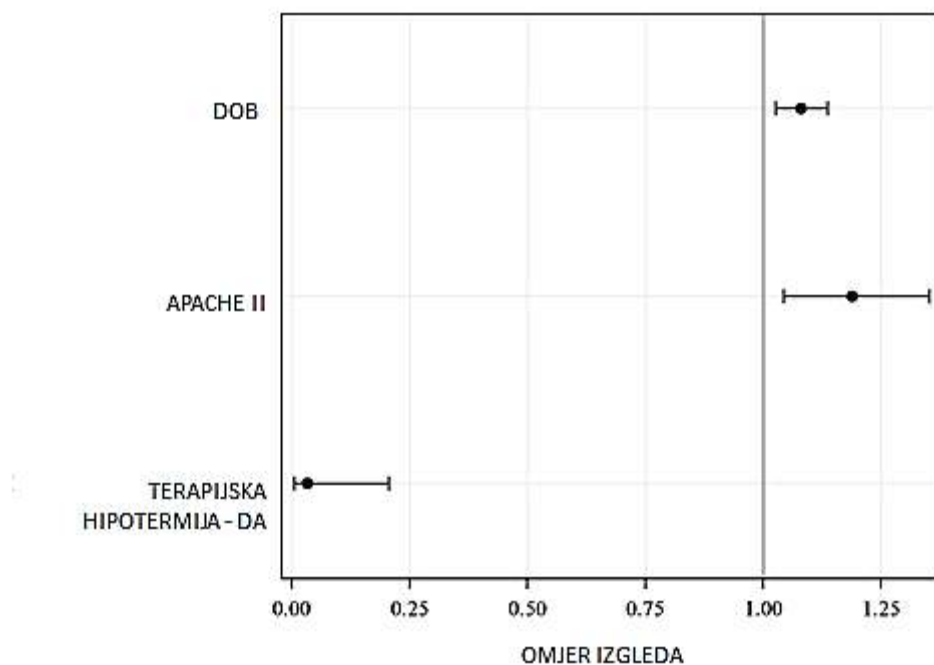
povoljan ishod definiran kao GOS 4 i 5 je ponovno prisutnost liječenja TH. Ukoliko je oboljeli o teškog CABM tretiran TH umjesto standardnim simptomatskim liječenjem ICH ima gotovo 5 puta veću šansu za povoljan ishod, odnosno omjer izgleda za nepovoljan ishod mu je 0.209.

Logistička regresija je učinjena sa istim ishodnim varijablama za pneumokokni meningitis zasebno. Od nezavisnih varijabli iz prethodne analize izostavljena je prisutnost konvulzija kod letaliteta kao ishodne varijable, jer se nije pokazala kao statistički značajna. Kada je ishodna varijabla bio nepovoljan ishod iskazan kao GOS 1-3 tada su ranije identificirane nezavisne varijable bile: trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije, APACHE II indeks, konvulzije te prisutnost terapijske hipotermije. Razlog zasebnoj analizi je nepovoljniji ishod CABM kada je uzročnik pneumokok u odnosu na ostale uzročnike. Model je bio prikladan, odgovarajuće statističke snage i zadovoljavao je pretpostavke za provođenje analize. Rezultati logističke regresijske analize za utvrđivanje varijabli koje su nezavisni prediktori letaliteta i nepovoljnog ishoda kod pneumokoknog meningitisa prikazani su u tablicama 13 i 14 te na slikama 3 i 4.

Tablica 13. Pneumokokni meningitis - Nezavisne varijable povezane s smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda sa 95% Waldovim limitima pouzdanosti

Procjena omjera izgleda				
Varijabla	Omjer izgleda	95% Waldovi limiti pouzdanosti		p
Dob	1.080	1.026	1.137	0.0032
APACHE II	1.188	1.043	1.352	0.0093
Terapijska hipotermija – DA	0.033	0.005	0.205	0.0002

Slika 3. Pneumokokni meningitis - Logistička regresijska analiza varijabli povezanih s letalitetom

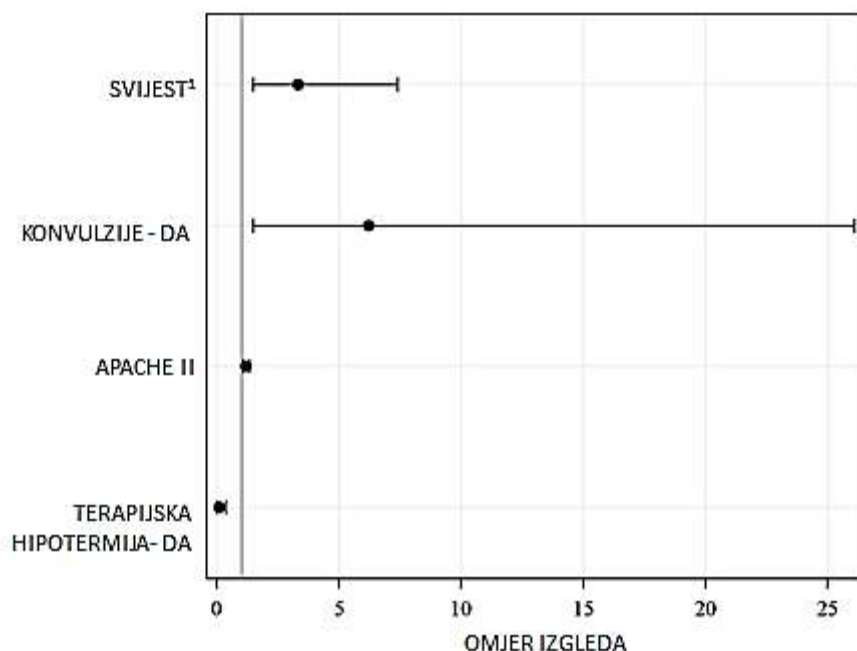


Tablica 14. Pneumokokni meningitis - Nezavisne varijable povezane s nepovoljnim ishodom (GOS 1-3) iskazane kao omjer izgleda sa 95% Waldovim limitima pouzdanosti

Procjena omjera izgleda				
Varijabla	Omjer izgleda	95% Waldovi limiti pouzdanosti		p
Svijest ¹	3.324	1.496	7.385	0.0032
Konvulzije - DA	6.212	1.480	26.080	0.0021
APACHE II	1.187	1.064	1.324	0.0126
Terapijska hipotermija - DA	0.090	0.022	0.363	0.0007

¹ - Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

Slika 4. Pneumokokni meningitis - Logistička regresijska analiza varijabli povezanih s nepovoljnim ishodom (GOS 1-3)



Legenda: ¹ - Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

Logistička regresijska analiza varijabli koje nezavisno utječu na letalitet i nepovoljan ishod pneumokoknog meningitisa utvrdila je da prisutnost TH u liječenju pneumokoknog meningitisa najznačajniji prediktor povoljnog ishoda i redukcije letaliteta. Kada bolesnika oboljelog od teškog pneumokoknog meningitisa sa gubitkom kemoregulatorne autoregulacije liječimo TH umjesto standardnim simptomatskim liječenjem ICH omjer izgleda za letalitet je za 30 puta manji, a za nepovoljan ishod (GOS 1-3) 11 puta.

5.3. Analiza preživljenja

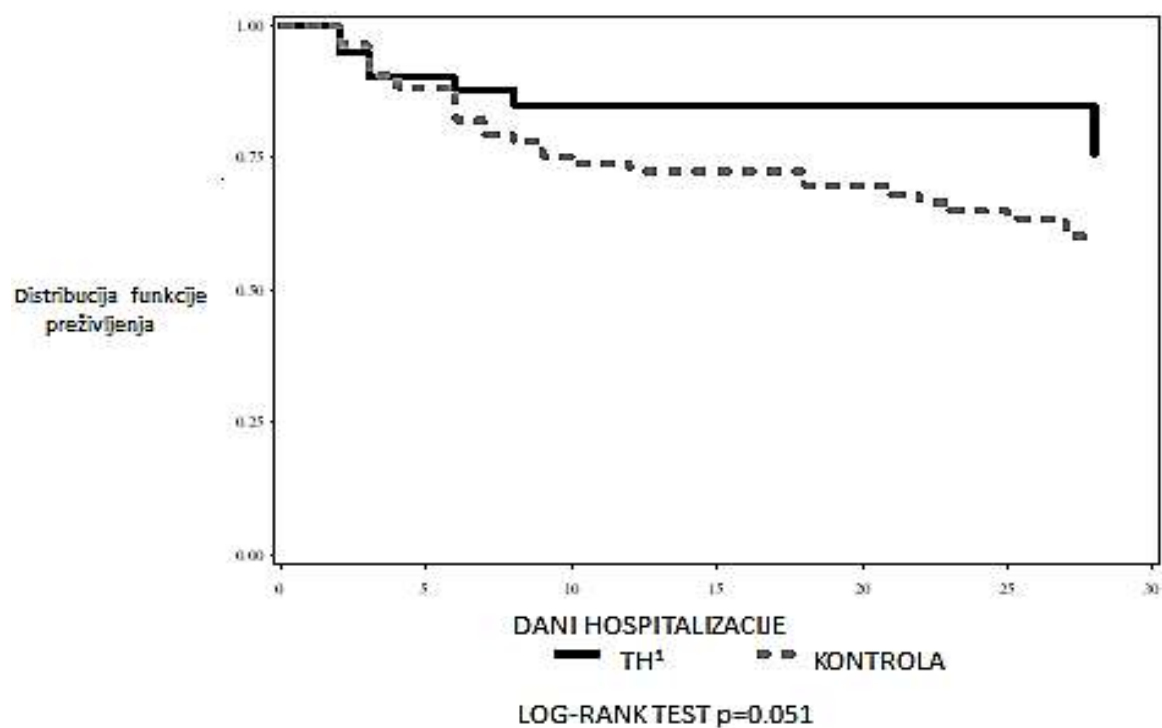
Za analizu preživljenja i izračun omjera ugroženosti (*engl. - hazard ratio*) učinjena je Cox-regresijska analiza, a potom i Kaplan Meireova krivulja preživljenja prvih 28 dana. Ponovo je iz ranije navedenih razloga učinjena zasebna analiza za pneumokokni meningitis. Model je bio prikladan, odgovarajuće statističke snage i zadovoljavao je pretpostavke za provođenje analize. Rezultati su prikazani u tablicama 15 i 16 te na slikama 5 i 6.

Tablica 15. Omjer ugroženosti u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom

Varijabla	Omjer ugroženosti	95% limiti pouzdanosti omjera ugroženosti		p
Terapijska hipotermija - DA	0.367	0.170	0.792	0.0107
APACHE II	1.049	0.997	1.103	0.0653
Dob	1.020	0.998	1.042	0.0775
Svijest ¹	1.156	0.884	1.511	0.2903

Legenda: ¹ - Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

Slika 5. Kaplan Meiereova krivlja 28-dnevnog preživljenja u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom u odnosu na terapijsku hipotermiju



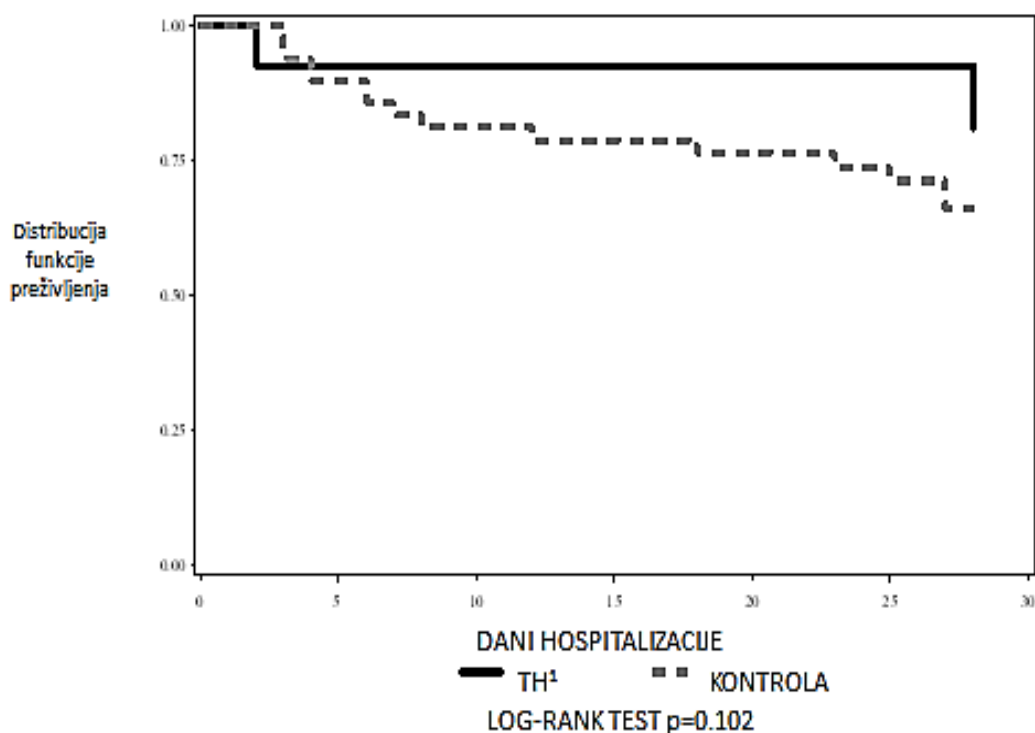
Legenda: ¹ Terapijska hipotermija

Tablica 16. Tablica 15. Omjer ugroženosti bolesnika s pneumokoknim meningitisom

Varijabla	Omjer ugroženosti	95% limiti pouzdanosti omjera ugroženosti		p
Terapijska hipotermija - DA	0.168	0.052	0.546	0.0030
APACHE II	1.068	0.986	1.156	0.1051
Dob	1.037	1.008	1.068	0.0128
Svijest ¹	1.691	1.004	2.848	0.0481

Legenda: ¹ - Trajanje poremećaja svijesti do primjene adekvatne antimikrobne terapije

Slika 6. Kaplan Meiereova krivlja 28-dnevnog preživljenja bolesnika sa pneumokoknim meningitisom u odnosu na terapijsku hipotermiju



Legenda: ¹ - Terapijska hipotermija

Nakon učinjene analize preživljenja Cox-regresijskom analizom utvrđen je omjer ugroženosti bolesnika koji su tretirani TH te on iznosi 0.357. Odnosno, omjer ugroženosti je potvrdio protektivno djelovanje TH u bolesnika sa CABM te je kod njih vjerojatnost za 28-dnevno preživljenje 2.8 puta veći nego u kontrolnoj skupini. Zanimljivo, omjer ugroženosti za bolesnike s pneumokoknim meningitisom tretiranih TH je bio još značajniji te je iznosio 0.168. Tako da je TH kod bolesnika s pneumokoknim meningitisom povećala šansu 28-dnevnog preživljenja 6 puta u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika s pneumokoknim meningitisom.

Kaplan-Meier krivulja preživljenja je učinjena za svaku skupinu posebno, a potom je statistička značajnost razlike u krivljama izračunata Log-rank testom. Kod analize svih bolesnika sa CABM dosegnuta je granična statistička značajnost ($p=0.051$), dok u analizi samo pneumokonih meningitisa nije ($p=0.102$).

5.4. Utjecaj terapijske hipotermije na incidenciju bolničkih infekcija

Obzirom na moguću češću pojavu bolničkih infekcija u bolesnika tretiranih TH učinjena je statistička analiza i obzirom na tu varijablu. Rezultati su prezentirani za sve bolesnike u tablici 17, a za bolesnike s pneumokoknim meningitisom zasebno u tablici 18.

Tablica 17. Usporedba učestalosti bolničkih infekcija obzirom na terapijsku hipotermiju u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom

	Bez hipotermije 90 bolesnika	Liječeni hipotermijom 41 bolesnik	p
Bolnička sepsa			0.452 ¹
Ne	73 (81.1%)	36 (87.8%)	
Da	17 (18.9%)	5 (12.2%)	
Bolnička pneumonija			0.094 ¹
Ne	82 (91.1%)	33 (80.5%)	
Da	8 (8.9%)	8 (19.5%)	
Infekcije mokraćnih putova			0.460 ¹
Ne	85 (94.4%)	37 (90.2%)	
Da	5 (5.6%)	4 (9.8%)	
Bolnička infekcija			0.687 ¹
Ne	63 (70.0%)	27 (65.9%)	
Da	27 (30.0%)	14 (34.1%)	

Legenda:

¹ – Fisherov dvosmjerni egzaktni test

Tablica 18. Pneumokokni meningitis - Usporedba učestalosti bolničkih infekcija obzirom na terapijsku hipotermiju

	Bez hipotermije 54 bolesnika	Liječeni hipotermijom 27 bolesnika	p
Bolnička sepsa			0.751 ¹
Ne	46 (85.2%)	22 (81.5%)	
Da	8 (14.8%)	5 (18.5%)	
Bolnička pneumonija			0.341 ¹
Ne	47 (87.0%)	21 (77.8%)	
Da	7 (13.0%)	6 (22.2%)	
Infekcije mokraćnih putova			0.395 ¹
Ne	51 (94.4%)	24 (88.9%)	
Da	3 (5.6%)	3 (11.1%)	
Bolnička infekcija			0.314 ¹
Ne	39 (72.2%)	16 (59.3%)	
Da	15 (27.8%)	11 (40.7%)	

Legenda:

¹ – Fisherov dvosmjerni egzakti test

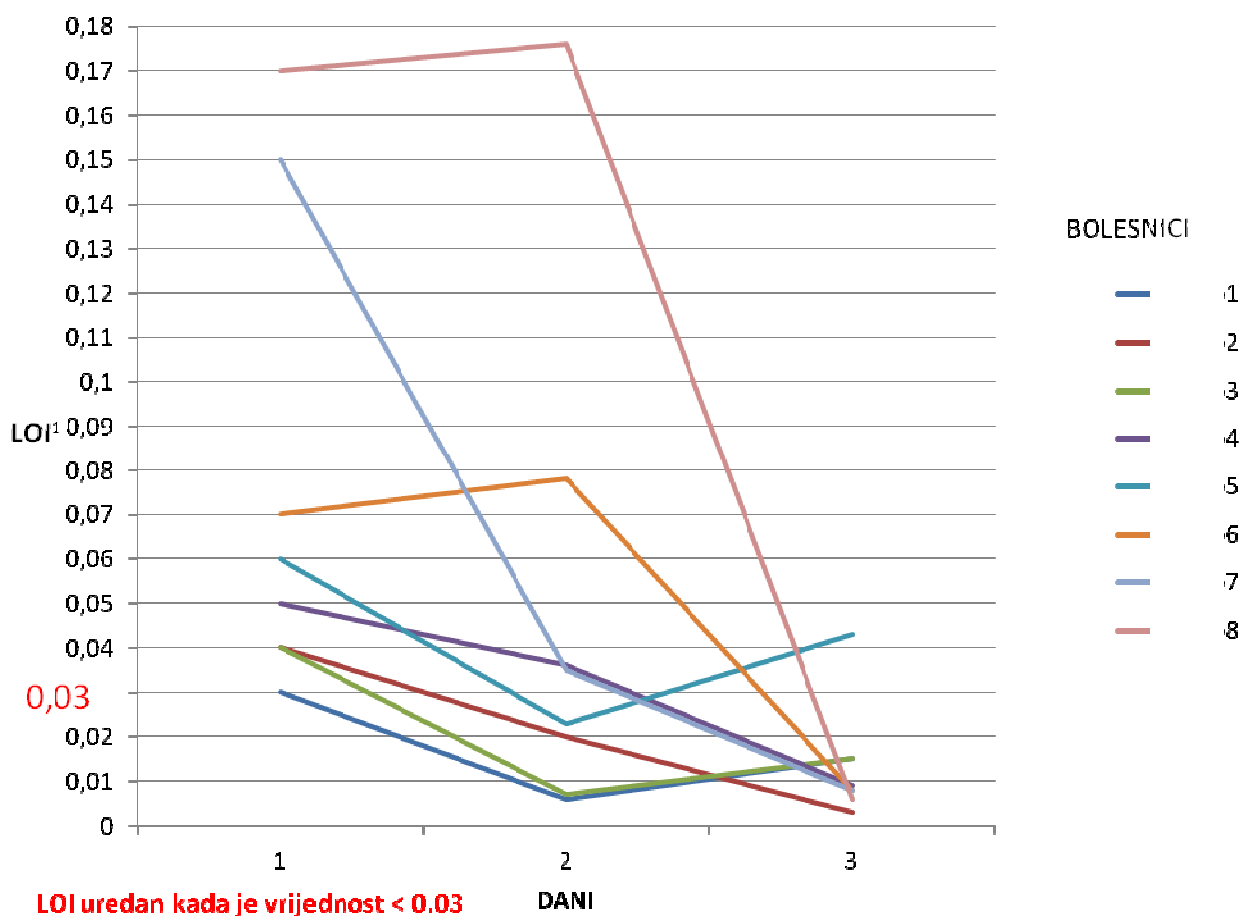
Ukupna učestalost bolničkih infekcija u obje skupine bolesnika nije pokazala statistički značajnu razliku. Također zasebna analiza učestalosti bolničkih infekcija pojedinih organskih sustava nije bila statistički značajna obzirom na TH. Jedina varijabla koju bi trebalo izdvojiti je incidencija bolničke pneumonije u skupini svih bolesnika sa CABM liječenih TH koja bi eventualno mogla biti značajna na većem uzorku.

5.5. Laktat-oksigenacijski indeks

Izračunavanjem arteriojugularne razlike u koncentraciji laktata (AVDL) i kisika (A_jVDO₂) dobija se laktat-oksigenacijski indeks (LOI = - AVDL/A_jVDO₂), osjetljivi indikator moždane ishemije (normalna vrijednost < 0.03).

Od 41 bolesnika laktat-oksigenacijski indeks (LOI) izračunat je u njih 21. Kod ostalih bolesnika iz tehničkih razloga ili zbog kontraindikacije nije bio plasiran centralni venski kateter u bulbus vene jugularis (BVJ). Prije početka TH 8 bolesnika je imalo patološku vrijednost LOI, koja se u svih bolesnika normalizirala do trećeg dana TH i svi su preživjeli. Kretanje vrijednosti LOI u tih bolesnika tijekom TH je prikazano grafički u dijagramu 5 za sve bolesnike zasebno. 14 bolesnika je imalo urednu vrijednost LOI i prije hipotermije, u toj skupini umrla je jedna bolesnica u refrakternom šoku. Uzrok smrti je zakašnjela djelotvorna antimikrobna terapija zbog pneumokoka koji je bio rezistentan na III generaciju cefalosporinskih antibiotika. Kod preživjelih 13 bolesnika LOI je ostao unutar normalnih vrijednosti cijelo vrijeme provođenja TH.

Dijagram 5. Dinamika LOI tijekom terapijske hipotermije u 8 bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom i početnom patološkom vrijednosti



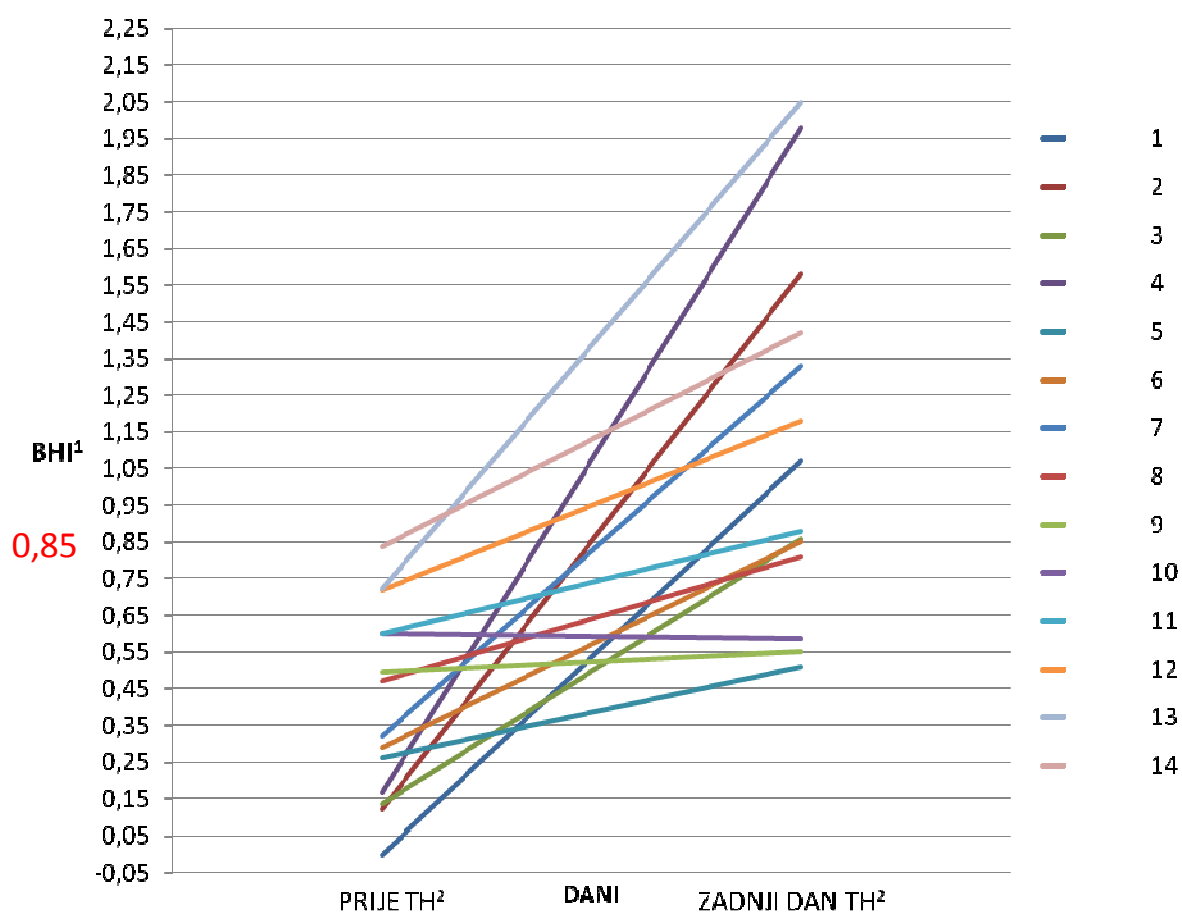
Legenda: ¹ – Laktat-oksigenacijski indeks

Kod 8 promatranih bolesnika sa patološkom vrijednosti LOI prije TH, normalizacija vrijednosti LOI do trećeg dana TH ukazivala je na povoljan ishod u smislu mortaliteta. Zbog malog uzroka analiza validiteta LOI za praćenje bolesnika tijekom TH i za predikciju ishoda nije bila moguća.

5.6. Apnoični indeks i CO₂ reaktivnost

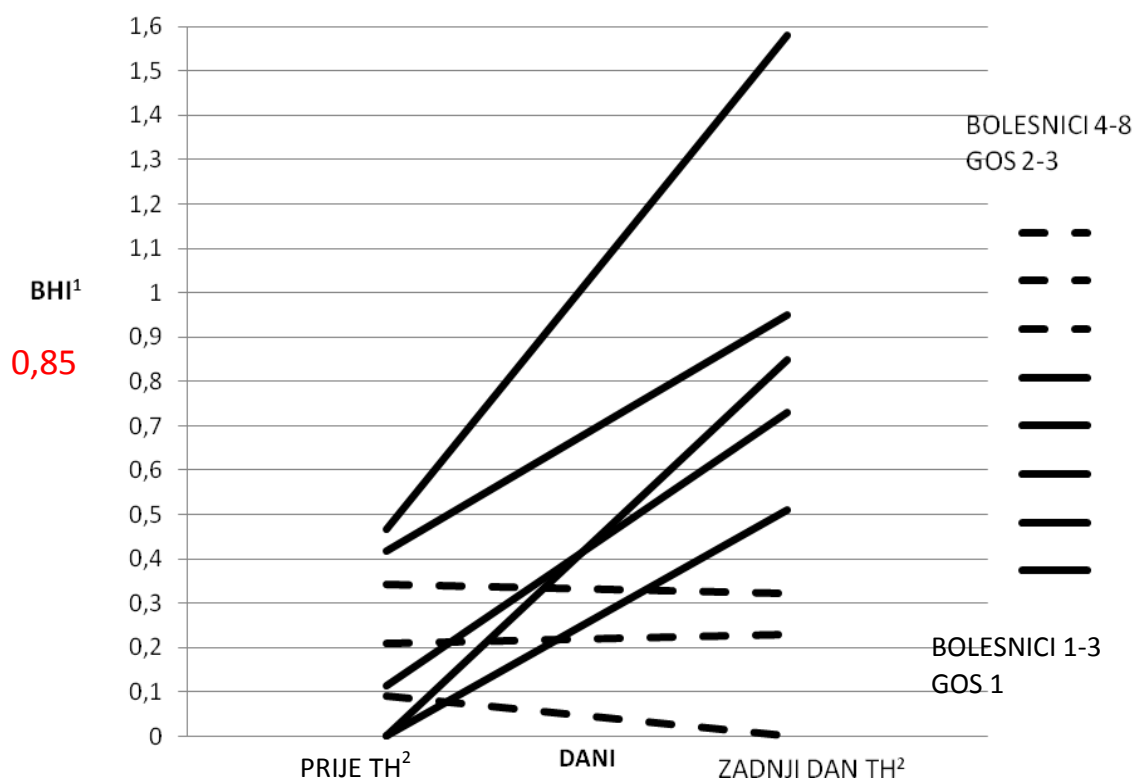
Reducirana CO₂ reaktivnost mjerena TCD-om, a izražena kao apnoični indeks (BHI) je najbolji prediktor lošeg ishoda u upalnim bolestima CNS-a (11). U CABM je BHI<0.835 bio jasno povezan s lošim ishodom (11). Serijski smo pratili BHI u 22 bolesnika. Od preostalih bolesnika, 7 nije imalo akustični prozor, a 12 su imali izmjeren BHI samo jednom u svrhu postavljanja indikacije za TH. Preostala 22 bolesnika su podijeljena u dvije skupine. Prva je skupina od 14 bolesnika koji su imali povoljan ishod bolesti definiran kao GOS 4-5. Kretanje BHI u toj skupini bolesnika je prikazano u dijagramu 6. Druga skupina od 8 bolesnika je imala nepovoljan ishod iskazan GOS 1-3 i kretanje vrijednosti BHI kod tih bolesnika je prikazano u dijagramu 7. Usporedba BHI medijana između grupa s nepovoljnim te povoljnim ishodom prikazana je na dijagramu 8. Mjerenja su izvršena prije TH te zadnji dan TH.

Dijagram 6. Dinamika BHI u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom i povoljnim ishodom bolesti (GOS 4-5)



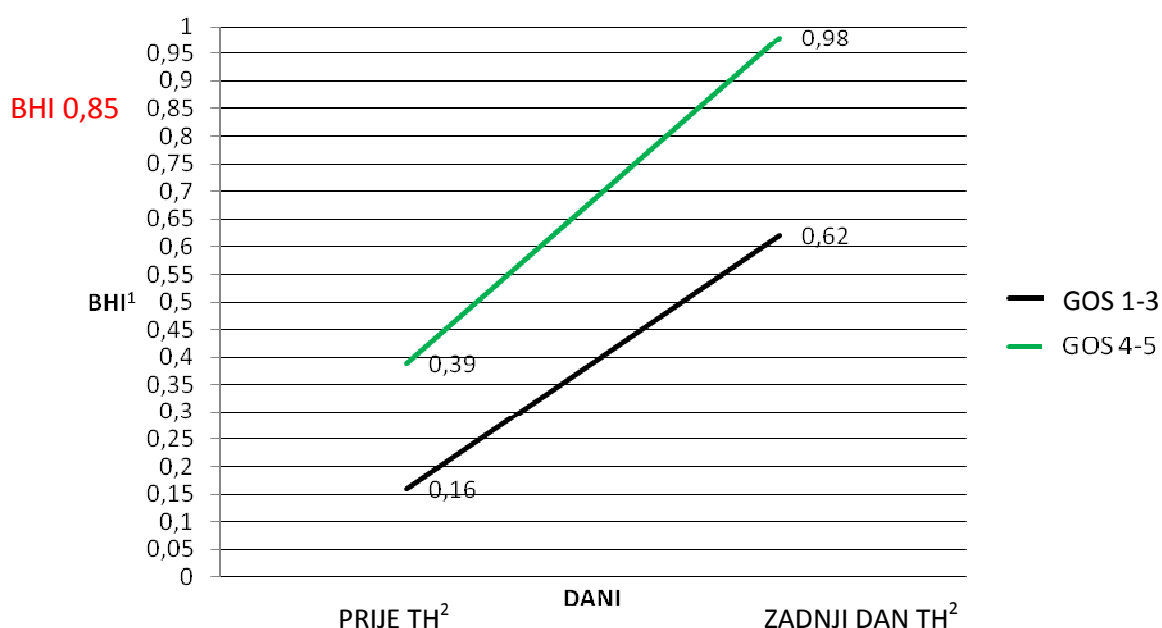
Legenda: ¹ – apnoični indeks
² – terapijska hipotermija

Dijagram 7. Kretanje vrijednosti BHI u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom i nepovoljnim ishodom bolesti (GOS 1-3)



Legenda: ¹ – apnoični indeks
² – terapijska hipotermija

Dijagram 8. Usporedba BHI medijana u odnosu na ishod



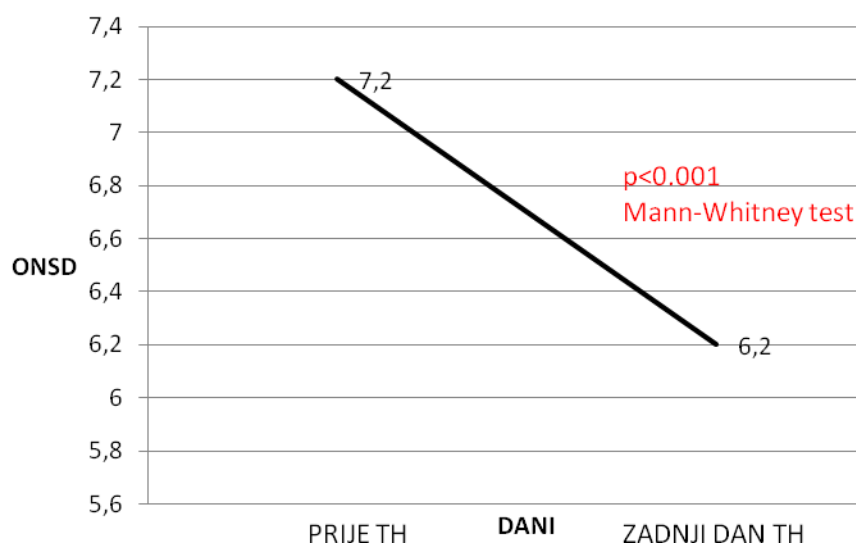
Legenda: ¹ – apnoični indeks
² – terapijska hipotermija

Dijagrami detektiraju tek tendenciju bržeg oporavka CO₂ reaktivnosti te veći rast od početne vrijednosti BHI u bolesnika s povoljnim ishodom. Također je kod bolesnika s nepovoljnim ishodom vidljiva niža početna vrijednost BHI. Kod bolesnika s nepovoljnim ishodom vidljiv je porast BHI, ali sporijom dinamikom dok u 3 preminula bolesnika nema porasta BHI već stagnacija vrijednosti. Relevantna statistička analiza BHI u odnosu na ishod bolesnika i praćenja djelotvornosti TH nije bila moguća zbog malog uzorka.

5.7. Širina ovojnice optičkog živca

Širina ovojnice optičkog živca (ONSD) vrlo dobro korelira sa vrijednosti intrakranijskog tlaka, tako da ako je ona < 5.8 mm intrakranijski tlak je $<$ od 20 mmHg (16). Medijan vrijednosti ONSD prije TH je u naših 35 bolesnika bio 7.2 mm, u 6 bolesnika nije imalo izmjeren ONSD. Vrijednost od 7.2 mm ukazuje na značajno povišen ICP u svih naših bolesnika koji su tretirani TH. Od 36 bolesnika 28 ih je imalo učinjeno ONSD i zadnji dan TH te je dinamika vrijednosti ONSD u tih 28 bolesnika prikazana na dijagramu 9.

Dijagram 9. Dinamika ONSD medijana tijekom terapijske hipotermije u bolesnika s domicilnim bakterijskim meningitisom



Dinamika ONSD medijana ukazuje na povoljan utjecaj TH na ICH. U naših 35 bolesnika se vrijednost ONSD prije TH nije pokazala kao značajan prediktor ishoda. Mann-Whitney testom uspoređene su vrijednosti ONSD prije TH između grupa s povoljnim i nepovoljnim ishodom te nije nađena statistički značajna razlika ($p=0.478$). Obzirom na činjenice doima se kako je mjesto ONSD prvenstveno u praćenju ICP tijekom TH.

6. RASPRAVA

Domicilni bakterijski meningitis (CABM) i dalje u 21. stoljeću predstavlja tešku akutnu bolest sa visokim letalitetom te često zaostalim teškim neurološkim deficitom. Svakako najveći napredak u liječenju CABM su donjeli antimikrobni lijekovi. Nakon toga je liječenje u modernim i visokosofisticiranim jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) omogućilo dodatnu redukciju letaliteta CABM te pružilo šansu bolesnicima da suportivnim liječenjem zatajenja pojedinih organskih sustava prebrode najkritičniji period bolesti. Međutim, zadnjih nekoliko desetljeća jasno je vidljivo da letalitet CABM stagnira te iznosi oko 20-25% u razvijenim zemljama (1,3).

Indikativno je da je dio liječenja CABM koji se najmanje mijenjao kroz destljeća ono simptomatsko. Sukladno tome, logičan je zaključak da je dodatna redukcija letaliteta u CABM moguća baš unaprijeđenjem simptomatske terapije.

Što je zapravo cilj simptomatskog liječenja u bolesnika sa CABM? Odgovor na to pitanje je dosta kompleksan, ali može se simplificirano reći da je neposredni cilj redukcija IKT tako da se smanji edem mozga te poboljša perfuzija. Kod bakterijskog meningitisa patofiziologija edema mozga je trojaka:

- Vazogeni edem zbog povećane permeabilnosti krvno moždane barijere.
- Citotoksični edem do kojeg dolazi zbog oštećenja neurona djelovanjem bakterija i njihovih toksina, djelovanjem upalnih stanica te zbog moguće sekundarne ishemije i konvulzivnih izbijanja.
- Intersticijski edem nastaje sekundarno zbog poremećaja cirkulacije cerebrospinalnog likvora sve do razvoja hidrocefalusa.

Porast IKT dovodi do globalne hipoperfuzije mozga jer pada cerebralni perfuzijski tlak (CPP) koji je jednak razlici srednjeg arterijskog tlaka (MAP) i IKT.

Nekontrolirani porast moždanog edema i IKT dovodi u konačnici do hernijacije mozgovine i smrti. Međutim, ukoliko se to ne dogodi povišeni IKT dovodi do hipoperfuzijske ishemije te oštećenja neurona. Ishemija nakon toga dodatno pogoršava edem mozgovine i dodatno pridonosi nepovoljnom ishodu. Treba napomenuti i da ishemija može nastati zbog vaskulitisa koji je nerijetko prisutan u upali subarahnoidalnog prostora, kao i zbog povišenog metabolizma mozga pri upali.

Dakle, možemo zaključiti da bi unapređenje simptomatskog liječenja edema mozga reduciralo letalitet CABM. Današnje smjernice za liječenje edema mozga kod CABM su poznate te je o njihovoj skromnoj učinkovitosti, pa čak ponekad i štetnosti kod bolesnika sa teškim poremećajem svijesti i reduciranom CO₂ reaktivnosti diskutirano u uvodnom djelu disertacije. Sukladno tome, ovo provedeno istraživanje je pokušalo odgovoriti na pitanje da li bi terapijska hipotermija (TH) bila jedna od opcija kojom bi se simptomatsko liječenje edema mozga i intrakranijske hipertenzije (ICH) u bolesnika sa CABM unaprijedilo.

a) Utjecaj TH na ishod bolesnika sa CABM

Provedeno istraživanje je potvrdilo postavljenu hipotezu te je dokazalo da je TH nezavisan čimbenik povoljnog ishoda kod bolesnika sa teškim CABM.

Letalitet u skupini bolesnika liječenih TH (TH skupina) je bio 19.5%, dok je u bolesnika liječenih standardnim simptomatskim liječenjem letalitet bio 48.9%. Nepovoljan ishod bolesti definiran kao GOS 1-3 je bio prisutan u 43.9% bolesnika liječenih TH, a u kontrolnoj skupini je iznosio 65.6%. U oba parametra ishoda, redukciji letaliteta ($p=0.002$) i nepovoljnog ishoda ($p=0.023$) univarijatnom analizom je dosegnuta je statistička značajnost.

Univarijatnom analizom letalni ishod je također bio statistički značajno povezan sa visinom APACHE II indeksa ($p < 0.001$), dobi ($p < 0.001$), trajanjem poremećaja svijesti do primjene antimikrobne terapije ($p = 0.013$), prisutnošću konvulzija ($p = 0.035$) i s GCS ($p = 0.006$) koji je isključen iz daljnje analize jer je sastavni dio APACHE II indeksa (Tablica 7). Sve navedene varijable su i logističkom regresijskom analizom potvrđene kao nezavisni prediktori letalnog ishoda, ali sa puno manjim utjecajem nego ranije spomenuta TH (Tablica 12) te su poznati i od ranije (1). Zanimljivo je spomenuti da pneumokokna etiologija sama po sebi nije bila povezana sa letalnim ishodom ($p = 0.144$) što zapravo govori da kod najtežih kliničkih prezentacija vjerojatno sama etiologija možda nema tako veliki značaj za ishod već je ključna težina bolesti.

Nepovoljan ishod (GOS 1-3) je univarijatnom analizom bio povezan statistički značajno sa APACHE II indeksom ($p = 0.001$), dobi ($p < 0.001$), trajanjem poremećaja svijesti do primjene antimikrobne terapije ($p < 0.001$), GCS-om ($p = 0.031$), ali ne i sa konvulzijama ($p = 0.091$) (Tablica 8). Logističkom regresijskom analizom su konvulzije ipak potvrđene kao nezavisna varijabla koja negativno utječe na ishod sa omjerom izgleda (*OR – od engl. Odds ratio*) 3.25 ($p = 0.0035$), ostale varijable su očekivano potvrđene kao nezavisni prediktori nepovoljnog ishoda (Tablica 12). Obzirom da su u model za izradu uključene sve varijable s $p < 0.1$ nije čudno da su se konvulzije u konačnici ispostavile kao relevantne za ishod. Ponovno, kao i u predikciji letaliteta, provođenje TH je bilo najsignifikantniji čimbenik povoljnog ishoda.

Najvažniji doprinos istraživanja je dokaz nezavisnog utjecaja TH na ishod oboljelih od CABM. Rezultati su dobiveni logističkom regresijskom analizom gdje je utvrđeno da bolesnici u TH skupini, u odnosu na kontrolnu skupinu imaju 17 puta manju mogućnost smrtnog ishoda (*OR* 0.059, $p < 0.0001$) te 5 puta manju mogućnost

za nepovoljan ishod (OR 0.209, $p=0.0011$ za TH skupinu) (Tablice 11 i 12). Nadalje, kod izračuna omjera ugroženosti (*HR* - od *engl.* - *hazard ratio*) Cox-regresijskom analizom jedina statistički značajna varijabla između dvije skupine je bila TH s omjerom ugroženosti 0.367 za TH skupinu ($p=0.0107$). Što znači da je vjerojatnost za 28-dnevno preživljenje 2.8 puta veća u TH nego li kontrolnoj skupini. APACHE II, dob i trajanje poremećaja svijesti pred primjenu adekvatnog antibiotika Cox-regresijskom analizom nisu dosegli statističku značajnost (Tablica 15).

Kaplan Meiereova (KM) krivulja 28-dnevnog preživljenja je pokazala granično statistički značajno („Log-rank“ test $p=0.051$) više preživljenje u TH skupini. Međutim, vjerojatno bi rezultati bili i robusniji na većem uzorku pošto se on pri izračunu KM krivulje progresivno smanjuje zbog letalnih ishoda. Osim toga „Log-rank“ test ne ispituje utjecaj pojedinih varijabli na preživljenje za razliku od Cox-regresijske analize što automatski znači da je HR bitniji za naše istraživanje, jer izdvaja utjecaj TH na preživljenje kao nezavisne varijable. Naime, da bi KM krivulja bila pouzdana uzorak treba biti dovoljno velik da onemogući postojanje svih zbunjujućih varijabli (*engl. confounding variable*), a to naš zasigurno nije.

Rezultati još više dobivaju na težini kad se u obzir uzme i APACHE II indeks kao pouzdan prediktor smrtnosti bolesnika primljenih u JIL. Naime, APACHE II indeks je bio jedini demografsko-klinički parametar po kojemu su dvije promatrane skupine bolesnika bile statistički značajno različite i koji je bio viši u skupini bolesnika tretiranih TH ($p=0.017$) (Tablica 1). Također, je bitno ponovno napomenuti da je u logističkoj regresijskoj analizi ovog istraživanja viši APACHE II bio potvrđen kao nezavisan prediktor nepovoljnog ishoda ($p=0.0051$). Dakle, možemo zaključiti da je APACHE II indeks pouzdani prediktor lošeg ishoda u bolesnika s CABM i da je stoga

skupina bolesnika liječena TH kod prijema u JIL imala statistički značajno veću šansu za letalan kao i nepovoljan ishod.

Potvrda dobivenih rezultata je također i redukcija letaliteta CABM kod svih bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ od kada je uvedena TH. Naime, prije TH u razdoblju od 1990-2008 godine, je ukupna smrtnost bolesnika sa CABM bila 24% (73/304), a nakon 2009 godine, kada je implementirana TH letalitet je iznosio 14% (40/277). Dobivena razlika je vrlo statistički značajna sa $p=0.0045$ (Fisherov dvosmjerni egzaktni test).

b) Utjecaj TH na ishod bolesnika s pneumokoknim meningitisom

Iako udio bolesnika s pneumokoknom etiologijom nije bio statistički značajno različit u dvije skupine ($p=0.565$) ipak smo bolesnike s pneumokoknim meningitisom izdvojili te učinili subanalizu prema istim varijablama kao i za sve bolesnike uključene u istraživanje. Naime, pneumokokni meningitis je najčešći CABM u odraslih te još k tome ima najvišu smrtnost i općenito najnepovoljniji ishod, tako da smo subanalizu učinili isključivo zbog neposrednog kliničkog značaja. Naravno, time je smanjen uzorak bolesnika u obje skupine što svakao rezultate čini manje aplikabilnim. Međutim, kako su rezultati u subpopulaciji bolesnika s pneumokoknom etiologijom oboljenja praktično identični onima kada su u obzir uzeti svi bolesnici sa CABM to samim rezultatima daje dodatnu afirmaciju. Tim više što je u toj subpopulaciji nađen još jedan vrlo bitan čimbenik. Naime, u tih bolesnika je također APACHE II indeks bio statistički značajno viši u TH skupini ($p=0.013$), ali uz to je značajna bila i dob te su bolesnici u TH skupini bili stariji ($p=0.035$). Učinjenom logističkom regresijskom analizom i APACHE II indeks ($p=0.0093$) i dob ($p=0.0032$) su dokazani kao nezavisni

čimbenici za letalni ishod što dodatno ukazuje na to da su bolesnici s pneumokoknim meningitisom u TH skupini bili teže bolesni i u startu su imali veće izgleda za letalan i nepovoljan ishod (Tablica 13).

Univarijatna analiza ishoda bolesnika s pneumokoknim meningitisom potvrdila je da i u toj subpopulaciji bolesnika TH reducira letalitet ($p=0.012$) te je on u TH skupini iznosio 14.8%, a u kontrolnoj skupini 44.4% (Tablica 5). Što se tiče nepovoljnog ishoda (GOS 1-3) on je bilo granično statistički značajno manji u TH skupini bolesnika s pneumokoknim meningitisom ($p=0.057$), odnosno iznosio je 40.7% u TH skupini i 64.8% u kontrolnoj skupini (Tablica 5). Statistička značajnost vjerojatno nije dosegnuta jer je subanalizom reduciran broj ispitanika u obje skupine, a vjerojatno i zbog činjenice da su kod prijema u JIL bolesnici u TH skupini imali, prema APACHE II indeksu, u prosjeku težu formu bolesti i bili su stariji. Međutim, učinjenom logističkom regresijskom analizom dobiveni su vrlo robustni rezultati koji govore u prilog upotrebe TH umjesto standardnih mjera simptomatskoj liječenja u bolesnika s teškim pneumokoknom meningitisom. Naime, mogućnost letalnog ishoda u bolesnika s pneumokoknim meningitisom je bila 30 puta manja ukoliko je TH bila uključena u liječenje (OR 0.033, $p=0.0002$) (Tablica 13). Kako je već spomenuto istom analizom su i APACHE II i dob utvrđeni kao nezavisni prediktori za letalan ishod (Tablica 13), ali sa manjim utjecajem od TH.

Sukladno tome, i mogućnost za nepovoljan ishod je bio 11 puta manji (OR 0.09, $p=0.0007$) u TH skupini (Tablica 14). S nepovoljnim ishodom su još nezavisno povezane bile i slijedeće varijable: APACHE II (OR 1.187, $p=0.0126$), prisutnost konvulzija (OR 6.212, $p=0.0021$) i trajanje poremećaja svijesti prije primjene adekvatne antimikrobne terapije (OR 3.324, $p=0.0032$) (Tablica 14). Međutim, u svim analizama je TH imala mjerljivo najsignifikantniji utjecaj na ishod, a obzirom na 95%

Waldove limite pouzdanosti ti su rezultati i najvjerodostojniji. Naime, taj 95% raspon je u drugim varijablama značajno širi nego u TH.

Cox-regresijskom analizom preživljenja dobiven izračunati HR je iznosio 0.168 ($p=0.003$) u TH skupini, dakle TH povećava vjerojatnost 28-dnevnog preživljenja 6 puta. Starija dob (HR 1.037, $p=0.0128$) i trajanje poremećaja svijesti prije primjene adekvatne antimikrobne terapije (HR 1.691, $p=0.0481$) su također imale statistički značajan HR u skupini bolesnika s pneumokoknim meningitisom. KM krivulja preživljenja i „Log-rank“ test nisu pokazali statistički značajno veće preživljenje u TH skupini što najvjerojatnije govori samo o nedakvatnoj veličini uzorka te o nedostacima samog testa u odnosu na Cox-regresijsku analizu o čemu je već bilo govora.

c) Utjecaj TH na duljinu mehaničke ventilacije, trajanje boravka u JIL te na incidenciju bolničkih infekcija

Nepovoljan aspekt TH je svakako statistički značajno dulje trajanje mehaničke ventilacije u skupini tretiranoj TH, kako u svih bolesnika tako i u preživjelih (u oba slučaja $p<0.001$) (Tablica 2). Spomenuta opservacija je konzistentna i u subpopulaciji bolesnika s pneumokoknim meningitisom (svi $p<0.001$, preživjeli $p=0.003$) (Tablica 5). Objašnjenje vjerojatno leži u jatrogenom utjecaju. Naime, svi bolesnici tijekom TH zahtijevaju duboku sedaciju i što je još važnije mišićnu relaksaciju neuromuskularnim blokatorima. Neuromuskularna blokada je nužna kako bi se izbjegla tresavica kao pokušaj organizma da podigne tjelesnu temperaturu na normalne vrijednosti što izaziva nelagodu kod bolesnika i otežava indukciju te održavanje TH u terapijskim vrijednostima. Također treba znati da je u tijeku TH izlučivanje midazolama i vekuronija produljeno, a naši bolesnici tretirani TH su primali oba lijeka u

kontinuiranoj infuziji. Zaključno se može reći da bi bilo poželjno titrati dozu tih lijekova na minimalnu moguću kako bi se postigao željeni učinak, a potencijalno smanjilo vrijeme trajanja mehaničke ventilacije.

Signifikantno je ovdje spomenuti da duljina trajanja boravka u JIL nije bila statistički značajno različita niti kod svih bolesnika zajedno ($p=0.452$) niti samo kod preživjelih ($p=0.387$) (Tablica 2). Kod pneumokokne etiologije opservacija je identična ($p=0.515$, odnosno $p=0.462$) (Tablica 5). Ta činjenica govori indirektno u prilog ukupno bržeg oporavka bolesnika kod kojih je provedena TH što je zapravo konzistentno s činjenicom da je neurološki oporavak također bolji u toj skupini bolesnika. Povrh toga, kad se gledaju apsolutne brojke u preživjelih bolesnika, medijan trajanja hospitalizacije u JIL bio 27.5 dana u kontrolnoj skupini, a 13 dana u skupini tretiranoj TH (Tablica 2). Za oboljele od pneumokoknog meningitisa vrijedi isto te su medijani u danima 28 naprema 16.

Obzirom da TH usporava, pa indirektno i oslabljuje imunološki odgovor bolesnika na infekcije, pogotovo ako iste nisu etiološki liječenje, nas je zabrinjavala mogućnost povećanog broja nozokomijalnih infekcija u TH skupini. Zbog toga smo pratili učestalost najčešćih infekcija u JIL kod obje skupine. Praćene su epizode infekcije mokraćnih puteva, sepse i pneumonije povezane s umjetnom respiracijom (VAP, *engl. – ventilator associated pneumonia*). Statističkom obradom nije nađeno da TH povećava incidenciju bilo koje od navedenih infekcija (Tablica 17). Međutim, jedina spomena vrijedna činjenica vezana uz nozokomijalne infekcije je učestalost VAP-a koji je dijagnosticiran u 19.5% u TH skupini, a u kontrolnoj skupini u 8.9% bolesnika. Iako, razlika nije statistički značajna ($p=0.094$) čini se da postoji tendencija povećanog rizika od VAP-a u bolesnika kod kojih se provodi TH koja bi na većem uzorku mogla postati statistički značajna. Međutim, tu treba ponovno naglasiti

jatrogeni učinak, prvenstveno preko neuromuskularne blokade koja produljuje trajanje mehaničke ventilacije. Naši bolesnici u skupini koja je liječena TH su dokazano dulje mehanički ventilirani (Tablica 2), a poznato je da svaki dan mehaničke ventilacije prvih 5 dana povećava incidenciju VAP-a za 3%, od 6-10 dana za 2%, a nakon 10 dana za 1% (62). Obzirom na sve navedeno možda ćemo u budućnosti kod bolesnika tretiranih TH zbog CABM uvesti selektivnu digestivnu dekontaminaciju (SDD) kao mjeru za prevenciju VAP-a iako on sam ne povisuje letalitet.

d) Klinička utilizacija neurološkog monitoringa tijekom TH u bolesnika sa CABM

Neurološki monitoring (NM) tijekom TH je u bolesnika sa CABM mandatoran. Kako ova vrsta terapija do sada nije korištena u ovoj indikaciji mi smo se odlučili iskoristiti sve mogućnosti NM koje su nam na raspolaganju u našoj JIL. Tako smo koristili oksimetriju iz bulbusa vene jugularis (BVJ), odnosno prvenstveno laktat-oksigenacijski indeks (LOI) koji je osjetljiv marker globalne cerebralne perfuzije. Osim BVJ oksimetrije koristili smo mjerenje širine optičkog živca (ONSD) u svrhu neinvazivnog praćenja IKT te transkranijски doppler (TCD) gdje smo pratili brzine strujanja krvi, CO₂ reaktivnost, apnoični indeks (BHI) i indeks pulzatilnosti. Varijable neurološkog monitoringa koje smo ekstrahirali su bile: LOI, ONSD i BHI. Zbog kompleksnosti bolesnika vrlo je bitno razumjeti brzu dinamiku pojedinih vrijednosti te korištenje svih metoda zajedno kako bi se dobila relevantna informacija i po potrebi djelovalo. Bitno je na početku reći da zbog limitiranosti samih metoda NM kod određenog broja bolesnika nisu bile implementirane sve metode.

Kateter u BVJ je bio plasiran u 22 bolesnika, a patološka vrijednost je zabilježena u svega 8 bolesnika. Svi bolesnici sa urednim LOI-om su preživjeli osim jedne bolesnice koja je imala pneumokokni meningitis sa uzročnikom rezistentnim na cefalosporine III generacije te nije primila adekvatnu antimikrobnu terapiju na vrijeme. Kod 8 praćenih bolesnika sa inicijalno patološkom vrijednosti LOI, ona se svima normalizirala do trećeg dana TH i svi su preživjeli. Zaključno se može reći da postoje indicije kako je povoljna dinamika LOI u tijeku TH kod bolesnika sa CABM povoljan prognostički faktor u odnosu na letalitet.

CO₂ reaktivnost i BHI su nam naravno vrlo važni jer su patološke vrijednosti u našem istraživanju bile glavna indikacija za provođenje TH. Inicijalni BHI je izmjeren u 34 bolesnika, a 7 bolesnika nije imalo akustični prozor. Međutim, od 34 bolesnika serijsko praćenje BHI je imalo svega 22 bolesnika. Iz dobivenih podataka mogu se izvesti dvije opservacije koje nisu statistički potkrijepljene zbog insuficijentnog uzorka.

1. Srednja BHI vrijednosti prije TH je u bolesnika s GOS 4 i 5 bila 0.39, a u bolesnika s GOS 1-3 0.16. Zadnji dan TH su vrijednosti u dvije skupine bile 0.98 i 0.62. Dakle, može se zaključiti da je u bolesnika s povoljnim ishodom bolesti BHI bio viši prije TH da mu je apsolutni porast vrijednosti nešto veći. Ova spoznaja ide u prilog našeg ranijeg istraživanja gdje je BHI bio najpouzdaniji prediktor ishoda kod CABM (11).
2. Kod 14 bolesnika koji su imali povoljan ishod bolesti uniformno je prisutna dinamika porasta vrijednosti BHI za vrijeme TH. Od 8 bolesnika s nepovoljnim ishodom bolesti samo kod tri umrla nije došlo do porasta vrijednosti BHI već do pada.

Obzirom na utvrđeno može se reći da je u praćenju dinamike BHI tijekom TH

kod bolesnika s CABM najbitnije uočiti porast vrijednosti, jer izostanak istoga bi mogao biti prediktor letalnog ili nepovoljnog ishoda. Također, niska apsolutna vrijednost BHI pred TH, otprilike manja od 0.4 bi mogla upućivati na nepovoljan ishod. Međutim, glavna vrijednost BHI za sada ostaje u sferi indikacije za provođenje TH njegova vrijednost u praćenju tijeka TH se tek mora utvrditi.

ONSD se pokazao kao vrlo koristan parametar u praćenju bolesnika kod kojih je provođena TH zbog CABM. Početna vrijednost ONSD je izmjerena u 36 bolesnika, a zadnji dan TH je on izmjeren u 28 bolesnika. Kao prediktor ishoda ONSD se nije pokazao značajan. Međutim, praćenje dinamike te njegova početna apsolutna vrijednost bi se mogle koristiti u budućnosti kao parametri NM u bolesnika s CABM.

Obzirom na kompleksnost indiciranja, odnosno probira bolesnika koji su kandidati za TH koje provođeno u ovom istraživanju, čini se da bi mjerenje ONSD moglo tu proceduru simplificirati. Medijan vrijednosti ONSD u naših bolesnika pred TH je bio 7.2 mm što jasno ukazuje na ICH, jer je vrijednost veća od 5.8 jasan indikator IKT većeg od 20 mmHg. Obzirom na dobivene vrijednosti čini se da vrijednost $ONSD \geq 7.0$ mm govori u prilog takve ICH koja nije kompatibilna s urednom CO_2 reaktivnosti. Tako da je moguće da u budućnosti samo mjerenjem ONSD i GCS bude postavljena indikacija za TH kod bolesnika s CABM. Time bi se značajno skratio sam postupak postavljanja indikacije za TH, a to bi posljedično skratilo i vrijeme do postizanja terapijskih vrijednosti tjelesne temperature što bi moglo utjecati i na ishod bolesti.

Dinamika, odnosno pad medijana vrijednosti ONSD između prvog i zadnjeg dana TH sa 7.2 mm na 6.2 mm je čak pokazao i statističku značajnost (Dijagram 9). To jasno govori u prilog regresivne dinamike ICH u bolesnika tretiranih TH zbog CABM. Uočljivo je da vremenska rezolucija do normalizacije vrijednosti ONSD nije

promptna te je vrijednost patološka i zadnjeg dana TH. Međutim, ukoliko je došlo do oporavka BHI, mi sad iskustveno znamo da se bolesnika ipak može početi zagrijevati bez reperkusija na ishod. Postoje tri objašnjenja za ovaj fenomen:

1. ONSD vrijednosti se normaliziraju sporije od samog IKT.
2. Bez obzira što se ONSD potvrdio kao dobar alat za neinvazivno praćenje IKT, on ipak ne mjeri IKT direktno. Odnosno, moguće je da se IKT normalizirao samo se to mjerenjem ONSD ne može uvijek točno detektirati.
3. Oporavak kemoregulatorne autoregulatorne aktivnosti mozga, tj, CO₂ reaktivnosti je jednostavno bitniji za povoljan ishod od same apsolutne vrijednosti IKT. Odnosno, možda vrijednost IKT koja korelira sa ONSD od 6.2 mm jednostavno ne utječe na ishod. Također možda CO₂ reaktivnosti ima kvalitetniju vremensku rezoluciju u odnosu na početni inzult od ONSD.

Nakon svega, ipak se može zaključiti da je ONSD, odnosno njegova regresivna dinamika bitna u NM bolesnika na TH zbog CABM, jer izostanak iste može upućivati na neku od komplikacija. Očigledno komplikacije koje dolaze u obzir imaju za posljedicu ICH, a to su prvenstveno i najčešće: razvoj hidrocefalusa, ishemija sa posljedičnim edemom mozga ili neko od intrakranijskih krvarenja. Posljedično se može reći da je pri takvom kliničkom scenariju indicirano napraviti hitnu kompjuteriziranu tomografiju mozga. Dakle, ukoliko dolazi do pada vrijednosti ONSD tijekom TH vrlo je vjerojatno da sam tijek liječenja prolazi bez komplikacija.

Zaključno se može reći da je NM tijekom TH zbog CABM obavezan, informativan te da može za posljedicu imati neku od bitnih terapijsko-dijagnostičkih intervencija. NM je također mandatoran kako bi mogli procijeniti učinkovitost same

TH i/ili na vrijeme detektirati moguće komplikacije. Kako bi dobili što relevantniju i precizniju informaciju, prema sadašnjim saznanjima, najbolji pristup je sveobuhvatan NM uz kasniju kompilaciju i analizu dobivenih podataka. Na taj način će dobiveni zaključci biti najprecizniji.

e) Značajnost rezultata i nedostaci provedenog istraživanja

Najbitniji doprinos ovog istraživanja je spoznaja da TH kao nezavisan čimbenik statistički značajno smanjuje letalitet i poboljšava ishod bolesnika s najtežom formom CABM. Napominjem da je u obje skupine median GCS bio 7 i da su svi bolesnici u istraživanju bili mehanički ventilirani. Medijan APACHE II indeksa je bio 24 u kontrolnoj skupini te 27 u TH skupini što odgovara prediktivnoj smrtnosti od 49.7%, odnosno od 60.5%. Da podsjetim smrtnost u kontrolnoj skupini je bila 48.9%, praktično identična prediktivnoj smrtnosti izračunatoj APACHE II indeksom, dok je smrtnost u TH skupini bila 19.5% što je daleko niže od 60.5% kako je predvidio APACHE II. Dakle, možemo reći da je to još jedna činjenica koja govori u prilog povoljnog utjecaja TH na ishod bolesnika s CABM. Ovi podaci su ipak prvenstveno spomenuti da bi se naglasila težina bolesti ispitanika ovog istraživanja.

Utvrđena redukcija letaliteta dokazana rezultatima ovog istraživanja je tako dramatična da sa pravom možemo i moramo očekivati njihovu provjeru u što bližoj budućnosti. Prema našim rezultatima svako odgađanje uvrštavanja TH u smjernice liječenja CABM znači višak bolesnika s nepovoljnim ishodom.

Potvrda značaja dobivenih rezultata je također i redukcija letaliteta CABM kod svih bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ od kada je uvedena TH. Naime, prije TH je ukupna smrtnost bolesnika sa CABM bila 24%

(73/304), a nakon 2009 godine, od kada je implementirana TH letalitet je 14% (40/277). Dobivena razlika je vrlo statistički značajna sa $p=0.0045$ (Fisherov dvosmjerni egzaktni test).

Provedeno istraživanje ima nekoliko nedostataka koje treba jasno istaknuti, jer postoji mogućnost da su utjecali na rezultate. Kako bi se postigao najviši stupanj dokaza danas se u medicini zahtjeva randomiziran, dvostruko slijepi pokus. Naše istraživanje nije randomizirano zbog toga što su naši preliminarni i objavljeni rezultati bili dovoljno indikativni da bi uskraćivanje TH bilo praktički neetičko (63). Nadalje, obzirom na metodu TH koja je provedena ekstrakorporalnom cirkulacijom uz pomoć aparata za kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije, bilo je jasno da ti bolesnici moraju imati plasiran dijalizni kateter i da kraj njihovog ležaja stoji aparat za dijalizu. Dakle, samim time dvostruko slijepi pokus nije bio praktično izvediv.

Iz navedenih razloga smo se odlučili za historijsku kontrolnu skupinu. Bitno je napomenuti da je i ta skupina imala dobro evidentiranu bazu podataka koja je prospektivno vođena. Osim toga, rezultati iz te baze podataka su također objavljeni u jednom prethodnom istraživanju što govori u prilog kvalitete same baze (64). Osnovni problem historijske kontrole je naravno nemogućnost bilo kakve intervencije u toj skupini. Nadalje, ono što je sigurno da smo bolesnike u TH skupini puno bolje neurološki monitorirali, odnosno kod historijske skupine nismo radili niti mjerenje ONSD, niti jugularnu oksimetriju niti izračun BHI. Tako da postoji mogućnost kako je ishod u TH skupini bolji na račun samog NM. Međutim, to je malo vjerojatno jer su potrebe za dodatnim intervencijama zbog patoloških nalaza NM bile zapravo iznenađujuće rijetke. Također treba spomenuti da u kontrolnoj skupini nije izračunavan BHI koji je zapravo najbolji prediktor ishoda i čija je granična vrijednosti za nepovoljan ishod bila zapravo jedna od indikacija za TH. Međutim, obzirom na

dokazanu pouzdanost APACHE II indeksa kao prediktora lošeg ishoda u obrađenih bolesnika, može se zaključiti da ako išta bolesnici u TH skupini su imali težu kliničku prezentaciju oboljenja i veću šansu za nepovoljan ishod pri prijemu u JIL.

Očigledan nedostatak leži i u našoj nemogućnosti da izravno i invazivno mjerimo IKT. Za postavljanje drena u čeonu rog lateralne komore i invazivno mjerenje IKT potreban je neurokirurški zahvat što u našoj JIL nije moguće učiniti. Međutim, obzirom na moguće komplikacije samog zahvata (intrakranijsko krvarenje u 1-2% slučajeva i ventrikulitis u 1-10%) te vrlo dobru pouzdanost neinvazivnih metoda ranije spomenutih čini se da bi invazivnim mjerenjem IKT našim bolesnicima povećali rizike, a bez jasno evidentne koristi. Osim toga, u slučaju stvaranja biofilma na samom drenu moguće bi etiološko, antimikrobno liječenje bilo kompromitirano.

Bitno za spomenuti je i da u kontrolnoj skupini nisu svi bolesnici s pneumokoknim meningitisom primali deksametazon (44%) koji je kasnije uvršten u smjernice liječenja. Međutim, isto tako niti jedan bolesnik u TH skupini nije primao deksametazon. Osim toga, sama učinkovitost deksametazona na ishod bolesnika s pneumokoknim meningitisom je vrlo dvojben. Zadnja istraživanja ponovno opovrgavaju bilo kakav ili utvrđuju minimalan utjecaj toga lijeka na letalitet bolesnika s pneumokoknim meningitisom (65,66).

Napominjemo i da je kontrolna skupina bolesnika liječena u dugom vremenskom periodu, od 1994-2009 godine što može utjecati na ishod obzirom da medicinska skrb u cjelini, a pogotovo u JIL brzo napreduje. Međutim, kako se radi o istraživanju koje je provedeno u jednom centru u kojem su postulati liječenja CABM u promatranom razdoblju bili nepromijenjeni ta varijabla gubi na značaju.

Usprkos navedenih nedostataka rezultati istraživanja su toliko robustni da im sama ta činjenica daje na značaju. Podsjećam, kod svih bolesnika sa CABM koji su

liječeni TH, ona je kao nezavisan čimbenik povoljno utjecala na letalitet (OR 0.059) i na nepovoljan ishod (OR 0.209). HR od 0.367 u TH skupini je dodatno potkrijepio dobivene rezultate te je time utvrđeno da je u toj skupini šansa za 28-dnevno preživljenje 2.8 puta veća. Za pneumokokni meningitis rezultati su kompatibilni, dapače još indikativniji, OR za letalan ishod je u TH skupini bio 0.033, a za nepovoljan ishod 0.09. HR je bio 6 puta veći u kontrolnoj u odnosi na TH skupinu. Nadalje, jednaki trend u analizi svih bolesnika s CABM te u subpopulaciji bolesnika s pneumokoknim meningitisom doprinosi snazi dokaza provedenog istraživanja.

Zaključno se može reći da je potencijalno utjecaj ovog istraživanja na neposrednu kliničku praksu zbog redukcije letalnog i nepovoljnog ishoda bolesnika s CABM velik. To znači da ukoliko buduća istraživanja sa identičnom metodologijom potvrde ove rezultate možemo očekivati uvrštavanje TH u svjetske smjernice liječenja CABM, odnosno najteže kliničke forme te bolesti. Ovdje je potrebno naglasiti da svako buduće istraživanje mora uzeti u obzir ne samo GCS i APACHE II indeks već i vrijednost BHI kako bi probir bolesnika, a samim time i rezultati bili relevantni. Osim toga, bolesnici u kojih je zakašnjelo antimikrobno liječenje (u praksi >48 sati) moraju biti isključeni, jer je ta varijabla neposredno povezana s ishodom (64). Prema našem mišljenju koje je potkrijepljeno samim rezultatima eventualna randomizacija u budućim istraživanjima bi bila neetična, tako da ta stavka mora biti razmotrena kada će se raditi dizajn istraživanja. Nadalje, sama metoda pothlađivanja mora biti dostatno unificirana, prvenstveno kako bi omogućila brzu indukciju u TH, jednostavno održavanje TH bez velikih oscilacija tjelesne temperature te postupno zagrijavanje bolesnika. To zapravo znači endovaskularno provođenje TH pomoću ekstrakorporalne cirkulacije ili pomoću posebno dizajniranih katetera s aparatom koji

pothlađuje krv na točno određenu temperaturu. Mišljenja smo da TH inducirana hlađenjem izvana ne omogućuje dostatnu kontrolu tjelesne temperature.

Trajanje TH bi trebalo biti minimalno tri dana, jer prije toga mi nismo zabilježili oporavak CO₂ reaktivnosti. Također niti produljivanjem TH na više od pet dana se ne postiže nikakav učinak. Posljedično možemo zaključiti da je vrlo bitno što prije inducirati TH i da ona treba trajati između tri i pet dana.

Ukoliko eventualna buduća istraživanja budu adekvatno koncipirana i provedena očekujemo potvrdu rezultata dobivenih našim istraživanjem. Kako bi doprinijeli tome mi ćemo u našem Zavodu nastaviti voditi bazu podataka te u budućnosti ponoviti analize na većem uzroku bolesnika. U konačnici se nadamo poboljšanju ishoda liječenja CABM ne samo na lokalnoj, već i na globalnoj razini.

7. ZAKLJUČAK

Temeljem rezultata ovog istraživanja u kojem je prvenstveno analiziran utjecaj terapijske hipotermije (TH) na ishod bolesnika sa domicilnim bakterijskim meningitisom (CABM), zaključujemo da je primjena TH u ovoj indikaciji sada potkrijepljena dokazima. Logističkom regresijskom analizom TH je utvrđena kao nezavisna varijabla koja reducira letalitet teške forme CABM 17 puta (OR 0.059) i smanjuje mogućnost nepovoljnog ishoda 5 puta (OR 0.209). Cox-regresijskom analizom preživljenja utvrđen HR od 0.367 u TH skupini. Odnosno, TH povećava mogućnost 28-dnevnog preživljenja za 2.8 puta. Kompatibilni ishodi u bolesnika s pneumokoknim meningitisom dodatno osnažuju dobivene rezultate.

Dobiveni rezultati obavezuju da njihova provjera na globalnoj razini bude što promptnija kako bi se oni ili potvrdili ili odbacili. Ukoliko se potvrde, što je obzirom na snagu dokaza vjerojatniji ishod, nužna je implementacija TH u smjernice liječenja CABM. Treba naglasiti da se rezultati odnose samo na bolesnike sa najtežom kliničkom prezentacijom oboljenja kod kojih je došlo do signifikantne redukcije CO₂ reaktivnosti, odnosno gubitka autonomne kemoregulatorne kontrole moždanog protoka krvi. Ti bolesnici imaju dokazano 11 puta nepovoljniji ishod (11).

Poznato je da smrtnost CABM već desetljećima stagnira na 20-25% bez obzira na antimikrobnu terapiju i mogućnosti intenzivne medicine (3). Na temelju dobivenih rezultata zaključujemo i da TH ima najsnažniji povoljan utjecaj na ishod CABM od otkrića antimikrobne terapije. Naime, u našoj Klinici smo implementacijom TH u liječenje bolesnika sa CABM reducirali ukupni letalitet te bolesti s 24% na 14% ($p=0.0045$, Fisherov dvosmjerni egzaktni test). Samo postojanje mogućnosti ovakve redukcije letaliteta implicira potrebu za širom primjenom ove metode kako bi se

prikupilo još dokaza i temeljem toga možda i neposredno promijenio kako klinička praksa u liječenju bolesnika s CABM tako i ishod.

8. SAŽETAK

CILJ I SVRHA ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja je procjena učinkovitosti terapijske hipotermije (TH) u bolesnika s upalnom bolesti CNS-a, reduciranom CO₂ reaktivnosti i/ili teškim poremećajem svijesti (GCS≤9).

ISPITANICI I METODE

Odrasli ispitanici liječeni TH zbog teške upalne bolesti središnjeg živčanog sustava (CNS) u Klinici za infektivne bolesti „Dr.F.Mihaljević“ su bili prospektivno uključivani u studiju od siječnja 2009. do siječnja 2013. godine. Postavljanje indikacije za TH i praćenje varijabli je određeno prema unaprijed utvrđenom protokolu. Nakon prestanka uključivanja ispitanika statističkom analizom će se utvrditi utjecaj TH na ishod bolesnika usporedbom sa kontrolnom historijskom skupinom koja nije liječena TH.

REZULTATI

U analizu je uključen ukupno 131 bolesnik s domicilnim bakterijskim meningitisom (CABM). 41 bolesnik je liječen TH, a 90 bolesnika u historijskoj kontrolnoj skupini s kompatibilnom kliničkom težinom bolesti su liječeni bez TH. Bolesnici s nebakterijskom upalnom bolesti CNS-a nisu uključeni u ispitivanje zbog premalog broja ispitanika.

Rezultatima je utvrđeno da je TH nezavisan prediktor povoljnog ishoda. Logističkom regresijskom analizom je dokazano da primjena TH smanjuje mogućnost letalnog ishoda 17 puta (OR 0.059, $p < 0.001$) te nepovoljnog ishoda (GOS 1-3) 5 puta

(OR 0.209, $p=0.0011$). Cox-regresijskom analizom preživljenja je utvrđen HR od 0.367 u bolesnika tretiranih TH, odnosno 2.8 veća šansa za 28-dnevno preživljenje.

ZAKLJUČAK

Naši rezultati dokazuju da TH statistički signifikantno utječe na povoljan ishod u bolesnika sa teškom formom CABM. Osim što smanjuje smrtnost, poboljšava i konačan neurološki ishod bolesnika. Dobiveni rezultati omogućuju davanje preporuke za širu primjene ove terapijske metode u bolesnika s CABM.

9. SUMMARY

Marko Kutleša. Efficacy of therapeutic hypothermia in patients with inflammatory diseases of the central nervous system

AIM AND A PURPOSE OF THE STUDY

The main objective of the study was to evaluate the efficacy of therapeutic hypothermia (TH) in the treatment of the severe inflammatory diseases of the central nervous system (CNS).

PATIENTS AND METHODS

Adult patients with severe inflammatory disease of the CNS will be included in this prospective study from January 2009 until January of 2013. Indications for TH and variables of importance are included in the previously designed treatment protocol. After enrolment is finished the impact of TH on the outcome will be analyzed in comparison to the historic control group.

RESULTS

131 patients with community acquired bacterial meningitis (CABM) were included in the study. 41 were treated with TH and 90 were historic control patients. The patients with non-bacterial CNS inflammatory disease were excluded from the analysis due to the sample insufficiency.

The results revealed that TH is an independent predictor variable of the favorable outcome. Logistic regression detected significant mortality reduction in the TH arm (OR 0.059, $p < 0.001$). Unfavorable outcome (GOS 1-3) was also significantly

reduced in the TH arm (OR 0.209, $p=0.0011$). Cox-regression revealed hazard ratio of 0.367 in the TH arm which was also statistically significant ($p=0.0107$).

CONCLUSIONS

Our results confirm that implementation of TH is a significant predictor of a favorable outcome in patients with severe form of CABM. Reduction in mortality, as well as decrease in unfavorable neurological outcome were confirmed. These results justify the recommendation to implement this method in patients with CABM on a wider scale.

10. LITERATURA

1. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
2. Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetsuriani N, Fischer M, Cossen CK, Anderson LJ; California Encephalitis Project, 1998-2000. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. *Clin Infect Dis*. 2003;36:731-42
3. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849-59.
4. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1549-56.
5. Nordström CH, Messeter K, Sundbärg G, Schalén W, Werner M, Ryding E. Cerebral blood flow, vasoreactivity, and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *J Neurosurg*. 1988;68:424-31.
6. Muizelaar JP, Lutz HA 3rd, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg*. 1984;61:700-6.
7. Moller K, Larsen FS, Qvist J, Wandall JH, Knudsen GM, Gjørup IE, Skinhoj P. Dependency of cerebral blood flow on mean arterial pressure in patients with acute bacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2000;28:1027-32.

8. Ashwal S, Stringer W, Tomasi L, Schneider S, Thompson J, Perkin R. Cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity in children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1990;117:523-30.
9. Kirkham FJ, Padayachee TS, Parsons S, Seargeant LS, House FR, Gosling RG. Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow. *Ultrasound in Med. & Biol.* 1986;12:15-21.
10. Zavoreo I, Demarin V. Breath holding index in the evaluation of cerebral vasoreactivity. *Acta Clin Croatica* 2004;43:15-19.
11. Lepur D, Kutleša M, Baršić B. Prospective observational cohort study of cerebrovascular CO₂ reactivity in patients with inflammatory CNS diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:989-96
12. Schalen W, Messeter K, Nordstrom CH. Complications and side effects during thiopentone therapy in patients with severe head injuries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:369-377.
13. Schalen W, Messeter K, Nordstrom CH. Cerebral vasoreactivity and the prediction of outcome in severe traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:113-122.
14. Messeter K, Nordstrom CH, Sundbarg G, Algotsson L, Ryding E. Cerebral hemodynamics in patients with acute severe head trauma. *J Neurosurg* 1986;64:231-237.
15. Homburg AM, Jakobsen M, Enevoldsen E. Transcranial doppler recording in raised intracranial pressure. *Acta neurol scand.* 1993;87:488-493.

16. Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, Vigué B, Duranteau J. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med.* 2008 Nov;34:2062-7.
17. Bhardway A, Ulatowski JA. Hypertonic saline solution in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:126-131.
18. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Narayan RK, Newell DW et al. Guidelines for the management of severe head injury. *Eur J Emerg Med* 1996;3:109-127.
19. Rockhoff MA, Marshall LF, Shapiro HM. High-dose barbiturate therapy in humans. A clinical review of 60 patients. *Ann Neurol* 1979;6:194-199.
20. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83:949-962.
21. Robertson CS, Valadka AB, Hannay J, Contant CF, Gopinah SP, Cormio M et al. Prevention of secondary ischaemic insults after severe head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2086-2095.
22. Grande PO, Asgeirsson B, Nordstrom CH. Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure: the Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:929-941.
23. Irazuzta JE, Pretzlaff R, Rowin M, Milam K, Zemlan FP, Zingarelli B. Hypothermia as an adjunctive treatment for severe bacterial meningitis. *Brain Res.* 2000 20;881:88-97.
24. McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA.* 2003;289:2992-9.

25. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke*. 2000;31:1111-5.
26. Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. *Pediatr Radiol*. 1996;26:701-5.
27. Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension II. Experimental study. *Pediatr Radiol*. 1996;26:706-10.
28. Lindbloom P. Measuring the optic nerve sheath diameter in a head-injured man. *JAAPA*. 2008;21:27-8, 30.
29. Macmillan CSA, Andrews PJD: Cerebrovenous oxygen saturation monitoring: practical considerations and clinical relevance. *Intensive Care Med* 2000;26:1028-1036.
30. Lewis SB, Myburgh JA, Reilly PL. Detection of cerebral venous desaturation by continuous jugular bulb oximetry following acute neurotrauma. *Anaesth Intensive Care* 1995;23:307-14.
31. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL et al.: Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989;70:222-230.
32. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG Jr. and Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. Vol 1. New York: Churchill Livingstone, 1995;831-858.
33. Valadka AB, Furuya Y, Hlatky R, Robertson CS. Global and regional techniques for monitoring cerebral oxidative metabolism after severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2000;9:1-3.

34. Bociaga-Jasik M, Garlicki A, Kalinowska-Nowak A, Mach T. [Concentration of proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-8) in the cerebrospinal fluid and the course of bacterial meningitis]. *Przegl Lek.* 2004;61:78-85.
35. Small DL, Morley P, Buchan AM. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999;42:185-207.
36. Milde LN. Clinical use of mild hypothermia for brain protection: a dream revisited. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1992;4:211-5.
37. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:101-5.
38. Mai NT, Tuan TV, Wolbers M, Hoang DM, Nga TV, Chau TT, et al. Immunological and biochemical correlates of adjunctive dexamethasone in Vietnamese adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1387-92.
39. Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, Kinoshita Y, Kawai N, Yokono S. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma.* 1999;16:225-32.
40. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med.* 2002;30:1499-502.
41. Suehiro E, Fujisawa H, Akimura T, Ishihara H, Kajiwara K, Kato S, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: influence of hypothermic therapy. *J Neurotrauma.* 2004;21:1706-11.

42. Dietrich WD, Chatzipanteli K, Vitarbo E, Wada K, Kinoshita K. The role of inflammatory processes in the pathophysiology and treatment of brain and spinal cord trauma. *Acta Neurochir Suppl.* 2004;89:69-74.
43. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 1997 Aug;30(2):146-53.
44. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest.* 2008;133:1267-74.
45. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S186-202.
46. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:21-8.
47. Siesjö BK, Bengtsson F, Grampp W, Theander S. Calcium, excitotoxins, and neuronal death in the brain. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;568:234-51.
48. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002;39:55-73.
49. Takata K, Takeda Y, Sato T, Nakatsuka H, Yokoyama M, Morita K. Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. *Crit Care Med.* 2005;33:1340-5.
50. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral

- hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. Crit Care Med. 1993;21:1348-58.
51. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. J Neurochem. 1995;65:1704-11.
52. Smith SL, Hall ED. Mild pre- and posttraumatic hypothermia attenuates blood-brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat. J Neurotrauma. 1996;13:1-9.
53. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. Thromb Haemost. 1994;71:633-40.
54. Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. Crit Care Med. 1995;23:698-704.
55. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. J Neurosurg. 2001;94:697-705.
56. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. Crit Care Med. 2009;37:1101-20.
57. Fischer UM, Cox CS Jr, Laine GA, Mehlhorn U, Allen SJ. Mild hypothermia impairs left ventricular diastolic but not systolic function. J Invest Surg. 2005;18:291-6.

58. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation*. 1988;77:43-52.
59. Morgan ML, Anderson RJ, Ellis MA, Berl T. Mechanism of cold diuresis in the rat. *Am J Physiol*. 1983;244:210-6.
60. Allen DE, Gellai M. Mechanisms for the diuresis of acute cold exposure: role for vasopressin? *Am J Physiol*. 1993;264:524-32.
61. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med*. 2007;35:2196-204.
62. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998;129:433-40.
63. Lepur D, Kutleša M, Baršić B. Induced hypothermia in adult community-acquired bacterial meningitis--more than just a possibility? *J Infect*. 2011;62:172-7.
64. Lepur D, Barsić B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection*. 2007;35:225-31.
65. Peterković V, Trkulja V, Kutleša M, Krajinović V, Lepur D. Dexamethasone for adult community-acquired bacterial meningitis: 20 years of experience in daily practice. *J Neurol*. 2012;259:225-36.
66. Borchorst S, Møller K. The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis - a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:1210-21.

11. ŽIVOTOPIS

Marko Kutleša rođen je 7. lipnja 1974. u Zagrebu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirao je 2001. godine, a stručni ispit položio je 2002.

2004. godine započinje specijalizaciju iz infektologije u Klinici za infektivne bolesti "Dr.Fran Mihaljević" u Zagrebu. Specijalistički ispit je položio 2008. godine i od tada radi na Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr.Fran Mihaljević".

Od 2011. do 2013. je na subspecijalističkom usavršavanju iz intenzivne medicine. Subspecijalistički ispit iz intenzivne medicine je položio 2013 godine.

Poslijediplomski doktorski studij upisuje 2003. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Do sada je objavio više stručnih i znanstvenih radova uglavnom iz područja neuroinfektologije i intenzivne medicine. Ukupno je 15 radova objavio u časopisima indeksiranim u Current Contents-u od kojih su tri neposredno vezana uz temu disertacije.